

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

T H È S E

N°

7

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

C L E R C Michel

né le 24 Janvier 1940 à Clermont-Ferrand - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 14 Février 1968

ESSAIS CLINIQUES DU PROPRANOLOL

dans le

TRAITEMENT DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE.

Président : M. JALLUT, Professeur,

M. GRAS, Professeur,

Membres du Jury : M. MOLINA, Professeur,

M. MERCIER, Professeur,

M. TOURNILHAC, Professeur Agrégé.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1968

N°

T H È S E

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

C L E R C Michel

né le 24 Janvier 1940 à Clermont-Ferrand - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 14 Février 1968

ESSAIS CLINIQUES DU PROPRANOLOL

dans le

TRAITEMENT DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE.

Président : M. JALLUT, Professeur,

M. GRAS, Professeur,

M. MOLINA, Professeur,

Membres du Jury : M. MERCIER, Professeur,

M. TOURNILHAC, Professeur Agrégé.

UNIVERSITE
de
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL,
Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
FOURNIER, GAUTHIER, POMMÉ.

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique obstétricale
BERGER	- Chimie analytique
BERGERON	- Pathologie médicale
COULET	- Botanique et microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEBVRE	- Pharmacie Galénique
GRAS	- Clinique Médicale
JACQUEMET	- Technique chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT	- Médecine légale et Médecine sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique Médicale infantile

II - Professeur Titulaire à titre personnel.

M. VIALLET - Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail.
CLUZEL	- Bactériologie
DUCHENE-MARULIAZ	- Physiologie
GERMAIN	- Clinique chirurgicale B

IV - Maître de Conférences Agrégés

M. BOSSY	- Anatomie
M ^{le} CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
M ^{me} GAILLARD	- Physique pharmaceutique
M. MENUT	- Pédiatrie et Puériculture
M ^{me} MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
M ^{me} POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orhtopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maitres de Conférences.

MM. JARREAU	- Matière médicale
MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

— · — · — · — · — · — · — · — · — · — · — · — · —

A ma femme,

A mes parents,

A mes beaux-parents et toute ma famille,

En témoignage de toute mon affection.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur JALLUT
Professeur de Séméiologie Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons eu l'honneur d'être son externe.
Il nous a confié ce travail dont il a facilité
l'élaboration, nous ouvrant son Service et
nous y accueillant toujours avec une extrême
bienveillance.

Qu'il nous permette de lui exprimer notre
respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE,

Monsieur le Professeur GRAS
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre 1939-45
Chevalier des Palmes Académiques

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a
fait en acceptant de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur MOLINA
Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons eu l'honneur d'être son externe.
Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre
reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur MERCIER
Professeur d'Anatomie

Nous lui exprimons notre gratitude d'avoir bien voulu
accepter de juger notre travail.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNILHAC
Agrégé de Neurologie et de Psychiatrie
Médecin-assistant des Hôpitaux.

Nous avons été touché par les marques de sympa-
thie qu'il nous a témoignées.
Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé MENUT

Maître de Conférences Agrégé
(Pédiatrie et Puériculture)
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ALIX

Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux

Qui a été pour nous un guide amical
et discret.

A Monsieur le Docteur CHEMINAT

Chef de Clinique
Assistant des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur PETIT

Pneumo-Phtisiologue

A Monsieur le Docteur VENDRAND

Pour tout ce que nous leur devons.

A mes Camarades d'Etude.

A mes Camarades d'Externat et de l'Internat.

P L A N

LES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

Historique et Découverte des Agents inhibiteurs Béta.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU PROPRANOLOL.

INDICATIONS GENERALES EN CLINIQUE HUMAINE.

ESSAIS CLINIQUES DU PROPRANOLOL DANS LE TRAITEMENT
DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE :

- Revue de la littérature
- Observations personnelles
- Résultats et commentaires.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE.

LES RECEPTEURS ADRENERGIQUES.

Historique et Découverte des Agents Inhibiteurs Bêta.

Les effets du système ortho-sympathique, obtenus par stimulation nerveuse ou par les substances sympathomimétiques, mettent en jeu au niveau des effecteurs des réponses de deux types : excitatrices et inhibitrices.

La première notion de l'existence de récepteurs adrénergiques cellulaires revient à LANGLEY en 1905 (1). Elle devait être corroborée dès 1906, lorsque DALE (2) décrivit l'inhibition et même l'inversion des propriétés excitatrices de l'adrénaline par les alcaloïdes de l'ergot de seigle. Seule l'action stimulante cardiaque n'était pas inhibée par l'ergot à doses normales. Ces résultats tendaient à montrer que l'action de l'adrénaline devait dépendre de deux types de récepteurs cellulaires, responsables d'effets stimulateurs ou inhibiteurs, l'un d'entre eux étant inhibé par l'ergot et ses composés.

Il fallut attendre les travaux d'ÅHLQUIST (3) en 1948 pour que soit enfin définie la classification des récepteurs adénergiques en deux groupes principaux : alpha et bêta.

Cette distinction fondée sur les deux grands types de réponses physiologiques obtenues par stimulation adrénergique, reste valable de nos jours.

Selon le schéma proposé on distingue donc :

- les ALPHA RECEPTEURS : leur stimulation entraîne une réponse de deux types.
 - Excitatrice : vasoconstriction, splénocontraction, dilatation pupillaire, contraction utérine.
 - Inhibitrice : relâchement des muscles lisses intestinaux.

- Les BETA RECEPTEURS : leur stimulation entraîne une réponse de deux types.
- Inhibitrice : vasodilatation, broncho-dilatation, diminution de la motilité intestinale, vésicale et utérine.
- Excitatrice : notamment cardiaque, élévation de la fréquence et de la force de contraction myocardique.

Les cellules effectrices des organes contiennent soit des récepteurs α , soit des récepteurs β , soit les deux. D'après les réponses physiologiques rencontrées par stimulation avec les amines sympathomimétiques, nous pouvons finalement retenir qu'au niveau du myocarde et de l'arbre trachéo-bronchique ce sont les β récepteurs qui prédominent alors que dans le reste de l'organisme ce sont les récepteurs α qui sont les plus nombreux. Les vaisseaux possèdent les deux types, récepteurs α et β , chacun d'action opposée.

L'importance du système sympathique dans le contrôle des fonctions cardiaques et vasculaires n'est plus à démontrer . Ses effets s'opèrent par médiation chimique, l'agent neuro-hormonal physiologique secrété par les terminaisons nerveuses adrénergiques est la noradrénaline qui agit sur la cellule effectrice.

Il est démontré que les tissus cardiaques sont très richement innervés. Alors que le tissu auriculaire et nodal ont une innervation double, sympathique et parasympathique, le myocarde ventriculaire ne possède que des fibres adrénergiques et l'on note à son niveau la présence de catécholamines en quantité notable par rapport à d'autres organes.

Les travaux de HOLTZ ont montré que l'adrénaline et la noradrénaline sont inactivées au niveau de l'effecteur par une méta-oxy méthyl-transférase et dégradées par la mono-amine-oxydase. Des progrès considérables ont été accomplis dans la connaissance biochimique de la stimulation adrénergique, tout spécialement en ce qui concerne les β récepteurs. Ceux-ci, d'après les travaux de SUTHERLAND et RALL (1960) , joueraient un rôle primordial au niveau du coeur. La stimulation de la contractilité myocardique dépendrait de leur action sur des systèmes enzymatiques complexes, de même que l'activité phosphorylasique (formation du 3' - 5' AMP) et la glycolyse cardiaque.

Malgré nos connaissances actuelles de l'action des catécholamines sur la cellule effectrice, se combinant avec la zone réceptrice de celle-ci, aucun travail jusqu'ici, n'a pu fournir la preuve histologique de l'existence de ces récepteurs. La nature des récepteurs adrénergiques semblerait être purement biochimique et le concept même de récepteur doit être envisagé actuellement à l'échelon moléculaire.

Ces dernières notions ne détruisent en rien la théorie d'ÅHLQUIST qui demeure parfaitement valable. La découverte des agents bloquants spécifiques des réponses impliquant l'action des récepteurs α et β est venue confirmer la théorie sur le plan pharmacologique et illustrer la réalité des récepteurs cellulaires adrénergiques de façon irréfutable.

Les agents stimulants et inhibiteurs des récepteurs adrénergiques sont les drogues qui agissent au niveau de la cellule effectrice.

Les stimulants des récepteurs adrénergiques sont les amines sympathomimétiques.

- L'adrénaline et la noradrénaline, les deux catécholamines naturelles, ainsi que la grande majorité des amines sympathomimétiques stimulent aussi bien les α que les β récepteurs à des degrés variables. L'adrénaline a une action à peu près égale sur les deux types de récepteurs tandis que la noradrénaline stimule uniquement les α au niveau des vaisseaux mais stimule les β cardiaques.
- La phényléphrine (Néosynéphrine^{*}), la méthoxamine (Vasoxyl^{*}) agissent essentiellement et de façon presque exclusive sur les récepteurs α .
- L'isoprotérénol (Isuprel^{*}) et dérivés stimulent les récepteurs β adrénergiques seuls pratiquement.

Les inhibiteurs des récepteurs α sont des substances sympatholytiques. Les alcaloïdes de l'ergot sont les plus anciennement connus depuis DALE (2). Ensuite furent découvertes la phénoxybenzamine (dibenzylamine) et les haloalkylamines voisines, la dibénamine, les imidazolines substituées telle que la tolazoline (Priscol^{*}) et la phentolamine (Régitine^{*}). Ces sympatholytiques se sont révélés efficaces dans le diagnostic et le traitement des phéochromocytomes, de certaines affections vasculaires périphériques spasmodiques et du syndrome de choc.

Les inhibiteurs des récepteurs β sont de découverte plus récente. Ils apportent la preuve pharmacologique de la classification d'ÅHLQUIST (3).

AGENTS	EFFETS	C O E U R		V A I S S E A U X	
		Effet Chronotrope	Effet Inotrope	Vasodilatation	Vasoconstriction
Agents stimulants	β : Isoprotérénol	+	+	+	0
	α : Néosynéphrine Méthoxamine	0	0	0	+
	$\alpha + \beta$: - Adrénaline	+	+	+	+
	- Noradrenaline	+	+	0	+
Agents inhibiteurs	α : Phenoxy - benzamine	0	0	0	-
	β : Dichloroisoprotérénol Pronethalol Propranolol	-	-	-	0

Fig. 1 : Effets des agents stimulants et inhibiteurs des récepteurs adrénergiques sur le système cardio-vasculaire.

Les effets anoxigènes cardiaques de l'adrénaline, qui entraîne une consommation d'oxygène relativement plus importante que ne le nécessiterait le travail cardiaque fourni, devaient amener BLACK (5) à penser que l'inhibition des effets sympathiques cardiaques réduiraient ses besoins en oxygène et favoriserait son utilisation au niveau du myocarde.

C'est en modifiant la formule de l'isoprotérénol (stimulant β électif) qu'il pensa découvrir la substance β inhibitrice spécifique agissant vraisemblablement alors par mécanisme compétitif.

Le premier en date : le dichloroisoprotérénol (D.C.I.) fut étudié par POWELL et SLATER (4) en 1958. Son activité sympathomimétique associée à ses propriétés β bloquantes le rendit inutilisable en clinique humaine.

Le premier inhibiteur spécifique des β récepteurs adrénergiques ne possédant pas d'activité sympathomimétique notable : le pronethalol (Alderlin*), fut synthétisé en 1962 par BLACK et STEVENSON (6). Malgré ses qualités indéniables, les effets secondaires toxiques non négligeables qui lui étaient imputables générèrent les études cliniques. Le produit devait être retiré en 1964 lorsque ses effets carcinogènes chez la souris furent mis en évidence après administration prolongée (7).

Les recherches entreprises furent poursuivies dans la même voie et en 1964, parmi différents composés chimiques, le propranolol (8) fut finalement retenu pour des investigations cliniques plus poussées.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU PROPRANOLOL *

Le propranolol est le chlorhydrate de DL isopropyl-amino - 1 (α naphtyloxy)-3 propranol - 2.

Chez l'animal :

Les travaux de SHANKS (9), effectués sur le chien ont montré que le produit répondait aux critères exigés :

- Agent inhibiteur spécifique des β récepteurs adrénergiques.

Le propranolol ralentit la fréquence cardiaque, déprime la force de contraction myocardique, la pression artérielle et le flux systolique aortique après stimulation sympathique.

Ces effets ne se produisent plus après déplétion des réserves de catécholamines par la syrosingopine montrant que l'action du propranolol résulte bien de l'inhibition spécifique de la stimulation sympathique des récepteurs β adrénergiques.

- Absence d'effets sympathomimétiques associés.

D'autres auteurs (10) ont montré avec SHANKS (9) que le propranolol ne possède aucune activité sympathomimétique intrinsèque : la réponse à la néosynéphrine n'est pas modifiée, le produit n'a donc pas d'effet sur les récepteurs α .

Le produit n'est pas vagolytique : la réponse bradycardisante vagale après stimulation sympathique n'est pas influencée sous l'effet du produit.

* Propranolol : produit des Laboratoires de Recherches Pharmaceutiques de I.C.I. commercialisé en France sous le nom Avlocardyl par les Laboratoires Avlon.

- Activité décuplée par rapport au pronethalol et diminution des effets secondaires par rapport à ce dernier.

L'activité β inhibitrice du propranolol est environ dix fois celle du pronethalol. L'activité supérieure du produit ne s'accompagne d'aucune augmentation de toxicité aiguë, la marge de sécurité entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques est très grande. Le propranolol n'a aucun effet toxique à long terme.

Le propranolol ne possède aucune action cancérogène chez les souris (11).

- Le propranolol est un inhibiteur compétitif.

Un blocage complet des β récepteurs peut être réalisé selon la quantité de propranolol administré et la quantité de catécholamines présente.

La demi-vie pharmacologique et métabolique du propranolol est assez courte : 40 à 50 minutes, ce qui nécessite l'administration de doses fractionnées.

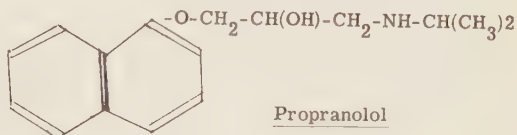
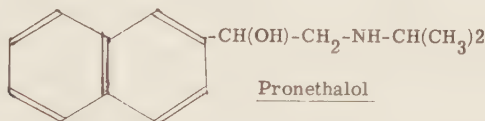
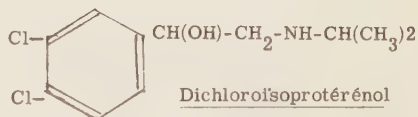
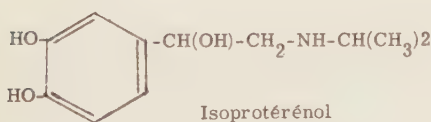


Fig. 2 - Formules comparées des agents β inhibiteurs par rapport à l'isoprotérénol.

Chez l'homme :

Les travaux de SOWTON et HAMER (12) et ceux d'autres auteurs (13) ont démontré les effets chronotrope et inotrope négatifs du propranolol, avec comme conséquence, une chute du débit cardiaque.

Le ralentissement de la fréquence cardiaque atteint 10% au repos et 15 % à l'effort, la chute du débit est d'environ 20 % tant au repos qu'à l'effort. Le volume d'éjection systolique par contre diminue de 15 % au repos et de 5 % seulement à l'effort, traduisant la prolongation du temps d'éjection à l'effort, qui passe de 0,23 seconde à 0,27 seconde, réalisant ainsi un mécanisme compensateur à la dépression des fonctions chronotrope et inotrope.

Le propranolol diminue la consommation d'oxygène au repos et pendant l'effort. Cette réduction s'explique en partie par la diminution de la consommation d'oxygène myocardique et par des effets métaboliques propres en dehors de son activité β inhibitrice.

BRICK - GLOVER - HUTCHISON et RODDIE (14) ont explicité les effets du propranolol sur les vaisseaux périphériques. L'effet β vasodilatateur de l'isoprotérénol est aboli ainsi que son activité tachycardisante. La réponse biphasique à l'adrénaline devient uniquement vasoconstrictive par suppression de la composante β vasodilatatrice. La réponse à la noradrénaline n'est pas modifiée, ce qui confirme son activité unique sur les récepteurs α vasculaires.

Le propranolol bloque l'effet vasodilatateur ou activité β adrénergique des catécholamines au niveau des vaisseaux périphériques. L'activité β inhibitrice se manifeste vis à vis des catécholamines circulantes et non par une action spécifique sur la musculature lisse vasculaire. Il semble donc que le propranolol a peu ou pas d'influence directe sur les vaisseaux périphériques lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques : le flux sanguin mesuré au niveau des avant-bras droit et gauche sous perfusion de propranolol n'est guère modifié par rapport aux chiffres mesurés avant l'expérience. Il est évident que pour des posologies élevées la chute du débit cardiaque entraînerait une vasoconstriction d'origine réflexe et que la part des effets vasculaires dus spécifiquement à l'inhibition β serait impossible à délimiter.

INDICATIONS GENERALES EN CLINIQUE HUMAINE.

Depuis 1964, les essais cliniques du propranolol ont été entrepris dans divers domaines de la pathologie où l'inhibition des β récepteurs adrénérgiques revêt un intérêt thérapeutique ou spéculatif particulier .

De nombreux articles rendent compte des travaux consacrés à l'étude des inhibiteurs β et à leurs applications en clinique humaine (15, 17, 18, 19). Les indications cardio-vasculaires sont prédominantes. Le numéro spécial de " L'American Journal of Cardiology " (16) rend compte du Symposium de Buxton (novembre 1965) sur les acquisitions thérapeutiques dues au propranolol.

Nous allons voir rapidement les différentes indications du propranolol à l'exception de celles se rapportant au traitement des troubles du rythme cardiaque qui feront l'objet du chapitre suivant.

Angor Coronarien :

L'angine de poitrine est l'indication majeure du propranolol. L'étude des principales publications (20 à 28) démontre de manière formelle l'efficacité du produit, l'amélioration clinique atteint 80 % des cas environ. La technique d'investigation clinique avec épreuve placebo double-aveugle fut employée par la majorité des auteurs. L'amélioration de la maladie angineuse fut jugée d'après :

- la diminution du nombre de crises douloureuses,
- la réduction du nombre de prises de Trinitrine (au moins 50%)
- l'augmentation de la tolérance à l'effort (épreuves ergométriques codifiées sous contrôle E.C.G.) .

Le propranolol a été administré à doses progressives fractionnées, de 40 mg. par jour au début en augmentant jusqu'à 250mg.

par jour (voire 400 mg. chez certains sujets), posologie jugée utile dans le traitement de l'affection, et ceci pour des traitements de longue durée.

Le mécanisme d'action du produit dans la thérapie de l'angor n'est pas univoque, les doses élevées nécessaires semblent témoigner que l'inhibition des récepteurs β (obtenue à des doses moindres) n'est pas un facteur exclusif. De plus l'activité du propranolol recouvre différentes incidences thérapeutiques des produits conventionnels utilisés dans l'angor.

Tout d'abord, les résultantes de son activité β inhibitrice. L'effet primordial semblerait être l'abaissement du tonus sympathique cardiaque. La suppression des stress sympathiques par inhibition des agressions coronariennes dues aux catécholamines circulantes mettrait, en quelque sorte, le coeur à l'abri des facteurs vasomoteurs, spasmes des troncs coronaires et ischémies de territoires artériolo-capillaires, concourant ainsi à établir une meilleure hémodynamique coronarienne et une amélioration de la vascularisation du myocarde. La réduction du travail myocardique, par diminution de la fréquence et de la contractilité, ainsi que l'amélioration de l'oxygénation du myocarde sont également deux effets importants du blocage des récepteurs β . Il faut considérer, en second lieu, les propriétés anesthésiques locales du propranolol, administré à très fortes doses, démontrées par MORALES-AGUILERA et VAUCHAN-WILLIAMS (29), qui peuvent rendre compte d'une certaine action sur la perception sensorielle de la douleur angineuse, bien que cet effet soit contesté pour des doses thérapeutiques normales (59).

Malgré son efficacité réelle, la réponse thérapeutique obtenue demeure variable d'un malade à l'autre et il n'a pas été possible de faire ressortir de critère clinique ou physiologique permettant de prévoir la réponse au produit chez un malade donné.

Infarctus Myocardique Récent :

Les travaux de SNOW (30) ont soulevé un grand intérêt en montrant une diminution de moitié de la mortalité post-infarctus dans la série de malades étudiés. En fait, des travaux plus récents (31) ont démenti ces résultats dus, bien involontairement, à un nombre élevé de cas dont l'évolution clinique a été favorable dans le groupe d'investigation choisi.

Le propranolol ne semble pas devoir être prescrit dans l'infarctus pour deux raisons majeures :

- le risque d'aggraver ou d'entraîner une défaillance cardiaque,
- le risque d'aggraver un trouble de la conduction.

Le propranolol conserve malgré celà un certain intérêt dans le traitement des troubles du rythme pouvant survenir au cours de l'affection, en particulier à sa phase initiale.

Hypertension Artérielle Essentielle :

Le propranolol n'est pas à proprement parler un traitement de l'hypertension et son utilité demeure controversée. Certaines observations (32 à 37) ont montré une baisse notable des chiffres tensionnels systoliques et diastoliques lors de traitements de longue durée, pour d'autres (33) la pression artérielle se trouverait augmentée ou modérément abaissée ou inchangée (32).

Ces contradictions sont inhérentes au mode d'action du produit lui-même qui, dénué d'effets vasculaires directs (14), déprime le tonus sympathique et le débit cardiaque et tend ainsi à renforcer les résistances vasculaires périphériques. Il est donc concevable que les résultats sur la pression artérielle soient variables d'une investigation à l'autre, selon la durée du traitement, la posologie et la voie d'administration employée.

La posologie orale jugée utile, se situe entre 150 et 300 mg. par jour, atteints progressivement selon la susceptibilité de chaque cas. Un abaissement tensionnel durable et stable, sans effets posturaux, peut survenir lors d'un traitement prolongé, quatre semaines au minimum, le propranolol inhibant les stimuli cardiaques responsables de hausses tensionnelles transitoires, agissant également par la déplétion des réserves physiologiques en catécholamines naturelles et par la possibilité d'une activité centrale encore mal connue.

PRICHARD et GILLAM (35) expliquent l'apparition différée de la réponse hypotensive stable de la façon suivante : au cours du traitement se produit un conditionnement progressif des baro-récepteurs grâce à l'affaiblissement des réponses pressives, cardiaques notamment. Ces récepteurs de pression tendent à régler la pression artérielle à un niveau inférieur si bien que, petit à petit, elle tend à s'abaisser. Le propranolol agirait donc en modifiant le mécanisme régulateur physiologique propre de la pression artérielle.

Certains auteurs (36) préconisent d'associer au propranolol les produits hypotenseurs de type classique afin d'obtenir un résultat plus fidèle et plus rapide, ou de l'associer lorsque ces derniers ne sont efficaces qu'à fortes doses provoquant des intolérances.

Phéochromocytomes :

Le maniement des hypertensions artérielles d'origine tumorale est une indication intéressante de l'inhibition des β récepteurs adrénergiques. PRICHARD et ROSS (38) ont publié cinq cas de phéochromocytomes traités par le propranolol. Le produit tend à aggraver l'hypertension (abolition de l'effet vasodilatateur β de l'adrénaline) et à produire une bradycardie. Le propranolol aurait ainsi

un éventuel intérêt diagnostique bien que son activité ne soit pas sans danger.

Chez trois malades jugés inopérables, des doses adaptées de propranolol associées à la phénoxybenzamine, inhibiteur α , ont permis de contrôler la pression artérielle à long terme de façon satisfaisante. Cette association thérapeutique s'est révélée particulièrement profitable au cours d'interventions ; la phénoxybenzamine décapitant les poussées hypertensives dues aux manipulations de la tumeur et le propranolol jugulant toute stimulation cardiaque excessive, crises tachycardiques et troubles rythmiques graves.

Cardiomyopathies obstructives :

Il est établi que l'isoprotérénol, stimulateur β , aggrave tous les signes de cette affection et constitue de ce fait un test diagnostique de valeur. Le propranolol, au contraire, utilisé à titre d'épreuve hémodynamique dans la maladie :

- abolit les effets de l'isoprotérénol,
- modifie peu le débit cardiaque et entraîne une bradycardie,
- mais surtout, diminue la différence de pression intra-ventriculaire gauche de part et d'autre de l'obstacle.

L'action spécifique du propranolol, inhibiteur β , semble confirmer le rôle du système sympathique dans la maladie, comme le suggérait déjà l'effet nocif de l'effort et des stimulations sympathiques ainsi que les arguments histologiques.

Les résultats de deux études (39 et 40) montrent que le propranolol corrige les effets d'une stimulation sympathique excessive et améliore les signes fonctionnels de mauvaise tolérance : syncope, crises angineuses, vertiges et dyspnée d'effort. Le produit tend à normaliser les tracés mécaniques externes sans modifier les autres stigmates objectifs de l'affection. Les auteurs, SOULIE et ses collaborateurs en particulier, pensent que l'inhibition des β récepteurs peut avoir une action bénéfique à long terme sur l'évolutivité de la maladie et soulignent que le propranolol représente actuellement une acquisition thérapeutique de premier plan dans le traitement médical des sténoses musculaires du ventricule gauche.

Anesthésiologie :

Le propranolol (2 à 10 mg. par voie intra-veineuse) permet de combattre les désordres cardiovasculaires induits par l'agression chirurgicale, les anesthésiques, l'acidose métabolique et les catécholamines (41). Il se révèle particulièrement précieux comme

anti-arythmique (41 et 42). Le produit doit être proscrit dans les anesthésies à l'éther et au chloroforme dont le pouvoir dépresseur myocardique nécessite l'intégrité des réponses sympathiques.

Tremblement Parkinsonien :

Le propranolol, comme anesthésique local potentiel à très fortes doses (29), a des effets sédatifs et anticonvulsivants chez le rat ; de plus sa concentration dans le tissu cérébral est 47 fois supérieure à sa concentration sanguine (10). Son action favorable sur le tremblement parkinsonien restait à être démontrée mais le fait qu'il est exagéré lors du stress émotionnel et par l'adrénaline semblait indiquer que l'inhibition β adrénergique aurait une action bénéfique. Le propranolol inhibe le tremblement produit par une injection d'adrénaline et réduit le tremblement spontané sans pour autant l'abolir (43). Les deux investigations cliniques (43 - 44) avec épreuves placebo sont contradictoires. Bien que le produit réussisse à diminuer le tremblement chez certains malades il n'est pas possible de conclure sur son efficacité réelle.

Hyperthyroïdie :

Le propranolol (bradycardisant) améliore les effets cardiovasculaires de l'hyperthyroïdie, il en sera fait mention dans l'étude des troubles du rythme cardiaque. Il possède également un certain effet sur les signes nerveux, l'anxiété et la thermophobie mais n'influence pas les signes endocriniens de l'affection.

Les indications actuelles du propranolol ne sont pas exclusives, il est vraisemblable que son champ d'activité va s'élargir dans les années à venir car l'implication des β récepteurs adrénergiques en pathologie humaine recouvre bien d'autres domaines encore. Tout récemment d'ailleurs, le dumping-syndrome des gastrectomisés et certaines cardiopathies congénitales cyanogènes viennent de bénéficier de son application.

ESSAIS CLINIQUES DU PROPRANOLOL
DANS LES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE
REVUE DE LA LITTERATURE.

Dans cette revue de 14 publications (45 à 58), il n'a pas été possible de préciser avec chaque résultat, la posologie et le mode d'administration choisi, ni d'exprimer en pourcentage la nature des cardiopathies sous jacentes au trouble du rythme envisagé et le résultat obtenu avec chaque groupe nosologique. Ces renseignements sont notés dans la mesure où ils présentent un intérêt thérapeutique et lorsque ces données, variables d'un auteur à l'autre, sont précisées et se prêtent suffisamment à un résultat d'ensemble.

Le propranolol fut administré :

- par voie orale, en doses fractionnées, de 5 à 200 mg par 24h. la posologie communément employée était de 30 à 60 mg par 24 heures.
- par voie intra-veineuse, sous contrôle E.C.G., perfusions I.V., en doses uniques ou fractionnées de 0,5 à 15 mg. Ce mode d'administration fut adopté de façon systématique par certains auteurs (48, 51, 53, 57).

Dans la majorité des cas les buts thérapeutiques recherchés ont été :

- le contrôle de la fréquence ventriculaire à un niveau stable et le plus proche possible de la normale ;
- la réduction du trouble du rythme en un rythme stable et, si possible, la restauration du rythme sinusal.
- la prévention de troubles rythmiques récidivants.

LES TROUBLES DU RYTHME AURICULAIRE -

Fibrillation Auriculaire (F.A.)

1° - Contrôle d'une fréquence ventriculaire rapide.

157 cas de F.A. à fréquence ventriculaire rapide non contrôlée par les digitaliques.

Sur le plan étiologique, il s'agit, pour la grande majorité des cas dénombrés, de cardiopathies valvulaires, en second lieu de cardiopathies ischémiques.

Le propranolol fut administré per os et par la voie parentérale.

	<u>Cas</u>	<u>Restauration</u>	<u>Ralentissement</u>	<u>Sans effet</u>
		<u>RS.</u>		
<u>Résultat Global</u> :	157	7	132	18

Association thérapeutique : digitaliques + propranolol

78	2	63	13
----	---	----	----

Les résultats s'avèrent comparables dans les deux éventualités thérapeutiques, propranolol seul et propranolol + digitaliques.

- La restauration du rythme sinusal est rare et semble être due au hasard. Tous les avis concordent sur ce point : le propranolol n'a aucun effet direct sur l'état fibrillatoire. Le choc électrique demeure à cet effet, le traitement curatif de choix de la F.A.

- Le propranolol ralentit la fréquence ventriculaire et permet de contrôler une fréquence rapide alors que les digitaliques seuls s'avèraient insuffisants à cet effet. De nombreux auteurs (48, 52, 53) remarquent que le ralentissement de la fréquence ventriculaire est dû à l'augmentation du bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel sous l'effet du propranolol, alors que la cadence auriculaire n'est pas modifiée.

- L'effet du propranolol sur l'oreillette étant semblable à celui de la digitale (48), l'association des deux thérapeutiques peut être mise à profit, leurs effets se potentialisant (46, 48, 50, 52, 58). L'action bradycardisante puissante du propranolol permet de réduire de moitié, et même des deux tiers, la posologie quotidienne des digitaliques, ce qui s'avère particulièrement intéressant chez les sujets intolérants, et lorsque l'emploi des digitaliques seuls nécessite de fortes doses pour le contrôle efficace d'une fréquence ventriculaire élevée.

Cette association thérapeutique paraît souhaitable pour la plupart des auteurs, en dehors de toute décompensation cardiaque.

Dans cette éventualité, le propranolol ne doit jamais être administré seul, sans le concours des cardiotoniques digitaliques, surtout dans les cardiopathies valvulaires graves en fibrillation auriculaire. L'expérience de BATH (45), par exemple, est concluante : sur 7 cardiopathies valvulaires traitées par le propranolol seul, l'auteur enregistre un oedème pulmonaire et deux défaillances cardiaques graves, soit trois accidents majeurs occasionnés par la chute du débit cardiaque. Le même auteur remarque par ailleurs que certaines sténoses mitrales, si elles ne sont pas en défaillance cardiaque, sont souvent améliorées par le propranolol, qui entraînerait une baisse de l'hypertension intra-pulmonaire par un meilleur remplissage diastolique grâce au ralentissement de la fréquence ventriculaire.

2° - Prévention des crises paroxystiques de F.A. :

Crises paroxystiques de F.A. très fréquentes (50 à 100 crises par an) traitées par le propranolol (voie orale) après échec des autres thérapeutiques : digitaliques, quinidine et procainamide.

	<u>Cas</u>	<u>Abolition des crises</u>	<u>Diminution des crises</u>	<u>Sans effet</u>
<u>Résultat :</u>	7	3	2	2
			(3 à 4 crises par an)	

Le nombre de cas traités ne permet pas de conclure mais semble indiquer qu'un bénéfice certain peut être retiré d'un traitement au long cours par le propranolol dans des cas d'épisodes de F.A. paroxystique particulièrement fréquents.

3° - Prévention des rechutes après restauration du R.S. par choc électrique :

Le propranolol fut administré per os à titre préventif chez 68 malades régularisés (65 F.A. et 3 Flutter A.), souffrant pour la plupart de cardiopathies valvulaires.

	<u>Cas</u>	<u>Bon Résultat</u>	<u>Echec</u>
<u>Résultat :</u>	68	23	45
		- après 5 mois : 20cas	- rechute après
		- après 3 mois : 3cas	2 mois en
			moyenne.

Les résultats obtenus dans cette série ne sont pas inférieurs à ceux réalisés par les autres thérapeutiques : digitaliques et dérivés de la quinidine.

En réalité, le propranolol ne constitue pas un remède miracle dans cette indication précise, qu'il soit utilisé isolément ou en association. D'après les travaux effectués jusqu'ici, et après un recul suffisant, la plupart des auteurs s'accordent à penser que le propranolol n'est pas supérieur à la quinidine en ce domaine et serait même d'une relative inefficacité pour certains (52, 58). BES - Terman (52) pose le problème d'une éventuelle accoutumance au produit lors de traitements à visée préventive de longue durée.

Flutter auriculaire -

	Cas	Restauration R.S.	Ralentissement après passage en F.A.	Sans effet Flutter ralenti
Résultat :	24	3	16	5

Le propranolol permet de ralentir la fréquence ventriculaire élevée induite par le flutter en augmentant le bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel et possède un double intérêt, diagnostique et thérapeutique. On assiste souvent, sous l'effet du produit, à la dégradation du flutter en fibrillation. La majorité des auteurs s'accordent à dire que le produit ne constitue pas un traitement de choix du flutter auriculaire. La restauration du rythme sinusal est rarement obtenue et survient après plusieurs jours de traitement par voie orale, ou alors directement lors d'une injection parentérale (1 cas) dans les cas favorables.

Tachycardie auriculaire -

	Cas	Restauration RS	Ralentissement	Sans effet.
Résultat :	32	21	7	4
	dont 2 cas de tachycardie nodale.			

32 cas de tachycardie auriculaire paroxystique étudiés dont 15 cas de tachycardie induite par intoxication digitalique et 3 cas de tachycardie résistante aux digitaliques.

La restauration du rythme sinusal sous l'effet du propranolol est importante dans cette série, beaucoup plus fréquente que lors du traitement de la F.A. L'obtention du rythme sinusal est plus élevée en utilisant la voie parentérale.

L'efficacité du produit est remarquable dans les troubles dus à une intoxication digitalique.

LES TROUBLES DU RYTHME SINUSAL -

Ce chapitre concerne l'activité du propranolol sur la tachycardie sinusale uniquement.

Sur le plan étiologique, on dénombre une majorité de cardiopathies valvulaires, viennent ensuite les tachycardies sinusales essentielles et un certain nombre de tachycardies sinusales résistantes au traitement digitalique. Enfin, 29 cas de tachycardie sinusale chez des hyperthyroïdiens.

	<u>Cas</u>	<u>Ralentissement stable</u>	<u>Sans effet</u>
<u>Résultat :</u>	87	87	0

L'effet bradycardisant du propranolol est d'une remarquable fidélité et l'action positive constante de la drogue est unanimement reconnue dans le traitement des tachycardies sinusales qui constituent une indication de choix.

Le propranolol agirait en déprimant l'automaticité exagérée du stimulateur sinusal par diminution du tonus sympathique (conséquence de l'inhibition des β récepteurs), et parfois en augmentant le temps de conduction auriculo-ventriculaire. SCHAMROTH (48) a observé, en effet, que le ralentissement s'opérait au prix de l'apparition d'un bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel du premier degré (3 fois) ou même d'un bloc progressif de type Wenckebach (1 fois).

Dans les 29 cas de tachycardie sinusale chez des hyperthyroïdiens (51, 56), où il est admis que le trouble du rythme est dû à l'exagération de la stimulation adrénergique, le propranolol, utilisé per os et par la voie I.V., a permis d'obtenir un ralentissement net tant au repos qu'à l'effort. Le ralentissement de fréquence obtenu se stabilise à un niveau légèrement supérieur à celui constaté chez le sujet normal.

LES TACHYCARDIES SUPRA VENTRICULAIRES -

Le traitement par le propranolol, per os et voie I.V. (10 fois), fut entrepris après échec des digitaliques, de la quinidine et procainamide dans la grande majorité des cas. Sur les 44 cas de tachycardie supra ventriculaire (T.S.V.), 7 sont associés à un syndrome de Wolff - Parkinson - White et 5 présentent ce trouble du rythme de manière continue.

	<u>Cas</u>	<u>Abolition des Crises avec Restauration R.S.</u>	<u>Diminution du nombre de crises</u>	<u>Sans effet</u>
<u>Résultat :</u>	44	37	3	4

Le propranolol fut également utilisé en traitement préventif de crises de T.S.V. récidivantes chez 21 malades.

	<u>Cas</u>	<u>Abolition totale des crises</u>	<u>Diminution du nombre de crises</u>	<u>Sans effet</u>
<u>Résultat :</u>	21	12	4	5

La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître au traitement de la crise paroxystique de T.S.V. par le propranolol un intérêt particulier. La restauration du rythme sinusal est particulièrement fréquente ainsi que le ralentissement de la fréquence ventriculaire, lors de crises de longue durée ou récurrentes.

Les avis sont très partagés quant à la valeur du traitement prophylactique par le propranolol dans la maladie de Bouveret. En réalité l'explication réside seule dans le nombre de malades traités selon les séries et la nécessité d'un recul suffisant pour apprécier le résultat. Les chiffres qui ressortent ici de la revue d'ensemble semblent démonstratifs et montrent l'intérêt du produit dans ce domaine (45, 58).

LES EXTRA SYSTOLES -

E.S. Auriculaires : 3 cas seulement ont bénéficié d'un traitement par le propranolol qui enregistre 2 succès (abolition totale) et 1 échec.

E.S. Ventriculaires: L'indication du propranolol (voie orale ou I.V.) fut posée après échec de la quinidine et procainamide dans de très nombreux cas.
Sur les 94 cas au total, 24 relèvent d'une intoxication digitalique.

	<u>Cas</u>	<u>Abolition totale</u>	<u>Diminution du nombre et fréquence de survenue</u>	<u>Sans effet</u>
<u>Résultat :</u>	94	57	17	20

Le propranolol n'a pas toujours un effet spectaculaire sur les E.S. Ventriculaires qui sont très souvent peu influencées, sauf dans les cas où il existe un facteur déclenchant précis : angor d'effort, anesthésie, choc électrique externe, où l'effet curatif est en général obtenu.

Très souvent le traitement à visée curatif enregistre un échec partiel (47). Le propranolol n'influence guère la fréquence des complexes ectopiques sur le tracé E.C.G. mais améliore le malade de façon paradoxale en atténuant les troubles subjectifs dus à la perception de palpitations et dysrythmies.

Le propranolol a une efficacité remarquable sur les E.S. Ventriculaires induites par imprégnation digitalique (49, 50, 57). Ici, sur 24 cas le traitement enregistre 24 abolitions totales. Le propranolol constitue une indication de choix des troubles du rythme induits par surdosage digitalique selon l'avis général, il n'est pas sans intérêt d'envisager son mécanisme d'action dans cette éventualité.

Il existe des bases théoriques à l'action des inhibiteurs β dans les troubles du rythme d'origine digitalique. En 1961 MENDEZ et ses collaborateurs montrèrent qu'un surdosage de glycosides digitaliques n'entraînait pas de fibrillation ventriculaire chez des animaux sympathectomisés. BECKER et ses collaborateurs démontraient en 1962 que l'isoprotérénol, administré à des doses insuffisantes pour induire des troubles rythmiques chez des animaux de contrôle, provoquait, chez le chien digitalisé, des extra systoles multifocales, des tachycardies et des fibrillations ventriculaires. Les troubles du rythme ventriculaire d'origine digitalique peuvent être abolis chez l'animal par la sympathectomie, la déplétion des réserves myocardiques de noradrénaline ou par le blocage des β récepteurs adrénergiques. Les travaux de VAUGHAN-WILLIAMS (59) en électrophysiologie ont démontré que les effets du propranolol sur les potentiels d'action intra-cellulaires myocardiques sont superposables à ceux de la quinidine et de la procainamide. Outre l'effet β inhibiteur le propranolol posséderait donc des propriétés anti-arythmiques propres. Les expériences de LUCHE-SI (60) en 1965 l'avaient déjà laissé prévoir : le dextro-isomère du pronéthanol qui ne possède qu'un vingtième du pouvoir inhibiteur β du racémique le pronethalol, a toutefois une activité anti-arythmique équivalente à celle du pronethalol vis à vis des troubles rythmiques des digitaliques. ROUSE (61) enfin devait mettre en évidence l'action inhibitrice du propranolol utilisé à fortes doses sur les troubles du rythme ventriculaires induits par l'ouabaïne liés à une hyperexcitabilité du système de Purkinje. Ainsi le propranolol posséderait-il un effet β inhibiteur actif sur les troubles du rythme induits par stimulation adrénergique au niveau du noeud sinusal et auriculo-ventriculaire et un effet antiarythmique propre à doses plus fortes s'exerçant au niveau des stimulateurs ectopiques du système de Purkinje, ceux précisément rencontrés dans la majorité des intoxications digitaliques.

Le propranolol aurait un intérêt dans le traitement préventif à long terme de l'extrasystolie ventriculaire bien que l'on ne puisse rien conclure à partir des trois seuls cas traités en ce sens (52) avec un succès relatif.

LES TROUBLES DU RYTHME VENTRICULAIRE -

Tachycardie Ventriculaire (T.V.) -

Traitement des crises paroxystiques :

Crises de T.V. survenant sur des cardiopathies ischémiques et valvulaires surtout, quelques crises essentielles et un seul cas de bloc auriculo-ventriculaire complet avec syndrome d'Adams-Stokes par T.V.

Cas	Abolition et Restauration R.S.	Sans effet
Résultat : 20	12 - 8 par voie I.V. - 4 par voie orale	8

Le propranolol enregistre souvent de brillants succès dans le traitement de l'accès de T.V. (45, 49, 52) sinon son effet bradycardisant peut être d'intérêt diagnostique dans ce trouble du rythme particulier. L'activité du produit n'est pas sans danger, les cas résistants au propranolol nécessitent des doses très élevées susceptibles d'entraîner des effets secondaires graves, souvent plus importants qu'avec la procainamide. Ces accidents, rencontrés lors de l'administration I.V. en général, sont dus à la dépression de l'effet inotrope myocardique (45), et de l'automatisme des stimulateurs ectopiques et de relai (48). BATH (45) enregistre par exemple un cas où la T.V. réduite par la voie I.V. a été suivie d'un collapsus irréversible, et deux cas d'échecs, avec chute tensionnelle, réduits ensuite par la procainamide. SCHAMROTH (48), pour sa part, cite un cas fatal par dépression de l'automatisme de stimulateurs de relai. Malgré l'intérêt du produit le choc électrique externe demeure le traitement préférentiel de la T.V.

Prévention des crises de T.V. :

Il s'agit de crises récidivantes de T.V. survenant depuis plusieurs mois à plusieurs années, traitées par le propranolol (per os) après échec de la quinidine et procainamide.

<u>Cas</u>	<u>Résultat Favorable</u>	<u>Sans effet</u>
Résultat : 8	6	2
	- 1 pendant 16 jours	
	- 2 pendant 14 et 16 mois.	

Le propranolol enregistrerait quelques succès dans ce domaine, mais le faible nombre de cas interdit toute conclusion. De plus, le recul thérapeutique, qui fait toute la valeur de l'investigation n'est pas toujours précisé.

Fibrillation Ventriculaire -

<u>Cas</u>	<u>Restauration R.S.</u>	<u>Echec</u>
Résultat : 5	1	4

Le propranolol utilisé par voie I.V. présente ici les mêmes aléas que ceux cités précédemment, et paraît être une arme à double tranchant dans ces troubles en général terminaux. Le traitement n'offre aucun avantage par rapport au choc électrique sauf en anesthésiologie où les cas rencontrés ne font pas l'objet de cette revue.

Au terme de cette revue, il apparaît que le propranolol possède un intérêt certain dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Son activité est extrêmement complexe, s'exerçant par ses effets β inhibiteurs et anti-arythmiques ou "quinidine-like" autonomes, et peut selon SCHAMROTH (48) se résumer ainsi sur le plan électrophysiologique :

- Allongement de la période réfractaire à la jonction sino-auriculaire ;
- Allongement de la période réfractaire à la jonction auriculo-ventriculaire ;
- Dépression de l'excitabilité et de l'automaticité sino-auriculaire ;
- Dépression de l'excitabilité des stimulateurs myocardiques ectopiques ;
- Diminution probable de la période réfractaire du muscle auriculaire.

La dépression de l'excitabilité myocardique peut être antagonisée par l'isoprénaline et l'allongement des périodes réfractaires par l'atropine.

Le propranolol possède les mêmes caractéristiques électrophysiologiques que les produits antiarythmiques classiques, quinidine et procainamide, VAUGHAN - WILLIAMS (59) :

- n'entraîne pas de modification du potentiel de repos,
- ne modifie pas la durée du potentiel d'action donc ne prolonge pas le processus de repolarisation,
- diminue l'amplitude et la rapidité de la phase ascendante du potentiel d'action, contrairement à la stimulation sympathique qui l'augmente, et entraîne ainsi un ralentissement de la vitesse de conduction,
- augmente la durée de la phase de dépolarisation de 1 à 5 millisecondes et retarde ainsi l'activation du processus contractile donc diminue l'automaticité des pace-makers.

En résumé, l'inhibition des β récepteurs adrénergiques par le propranolol revêt un intérêt particulier dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Les effets thérapeutiques résultent de l'ensemble de ses propriétés physiologiques sur le coeur mais surtout

- de la bradycardie,
- de la dépression de l'excitabilité par ralentissement de la conduction et allongement de la période réfractaire,
- d'effets antiarythmiques propres, enfin, conditionnés par les précédents.

EFFETS SECONDAIRES -

Comme tout traitement actif, le propranolol comporte certains dangers qu'il serait grave de sous-estimer. Sur le total de 368 malades traités par le produit pour divers troubles du rythme cardiaque (45 à 58), les accidents et les incidents attribués à la thérapeutique furent les suivants :

Accidents -

- Décès : 4
 - 2 collapsus irréversibles sur des cardiopathies avancées traitées par voie orale,
 - 2 défaillances cardiaques et collapsus traités par voie I. V.
- Défaillance cardiaque : 13
 - 11 réversibles après arrêt du traitement
 - 2 associées à un oedème aigu pulmonaire réversible après arrêt du propranolol.

Il s'agit dans la majorité des cas de cardiopathies valvulaires en insuffisance cardiaque latente.

- Collapsus cardio-vasculaire : 3

Tous trois réversibles, deux d'entre eux induits par le propranolol I.V. sur des cardiopathies en insuffisance cardiaque latente.

- Asthme : 1 crise d'asthme typique dur 4 asthmatiques traités par voie orale.
- 3 états dyspnéiques aggravés chez des bronchiteux chroniques traités par voie orale.
- 1 accentuation de respiration de type Cheyne-Stokes.

Ces accidents liés à l'efficacité de la drogue font ressortir les contre-indications absolues du traitement .

- l'Asthme :

Bien que les accidents ne surviennent pas dans tous les cas traités et soient sensibles aux thérapeutiques habituelles. Le rapprochement avec les sujets dont l'état respiratoire est précaire est à souligner (52). Cette contre-indication est liée au mode d'action du produit lui-même, confirmée par les études physiologiques (62).

- L'Insuffisance cardiaque :

Entraîne sous l'effet du propranolol des accidents cardio-vasculaires les plus graves et les plus fréquents. Ils surviennent le plus souvent sur des cardiopathies avancées, cardiopathies valvulaires en général. Il faut rapprocher de ces états pathologiques, les bradycardies et l'hypotension, susceptibles également d'entraîner des troubles. Il faut souligner que les accidents surviennent le plus fréquemment lorsque le propranolol est administré par voie I.V. Tous les auteurs sont formels, et TURNER (50) en particulier, souligne les précautions qui doivent être prises lors d'une injection parentérale de propranolol.

Les contre-indications absolues du propranolol sont les suivantes :

- Asthme,
- Insuffisance cardiaque,
- Bloc Auriculo-Ventriculaire
- Bradycardie
- Hypotension
- Grossesse
- Acidose métabolique
- Anesthésie à l'éther et au chloroforme
- Association avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase.

Des accidents hypoglycémiques ont été signalés tout récemment chez des diabétiques soumis à l'insuline et traités par le propranolol. En fait, le produit est sans effet sur la glycémie du sujet normal, mais son action pourrait s'exercer vis-à-vis des catécholamines sécrétées en réponse à l'hypoglycémie, par blocage de leur effet glycogénolytique. Ainsi, dans l'attente de travaux plus complets l'emploi du propranolol sera évité chez les diabétiques, soumis ou non à l'insuline, et chez les sujets prédisposés aux états hypoglycémiques.

Incidents -

- Chute tensionnelle : 19

La chute tensionnelle s'accompagne souvent de bradycardie et peut entraîner des troubles : vertiges, lipothymies, notamment en orthostatisme. Une simple diminution de posologie permet le plus souvent d'atteindre les chiffres tensionnels habituels.

Pour certains auteurs, toutefois, le propranolol n'aurait pas d'effet hypotenseur notable :

HOWITT et ROWLANDS (51) : aucun effet tensionnel sur les 20 malades traités;

BESTERMAN (52) sur 18 cas étudiés, la tension artérielle avant et après le propranolol s'est révélée peu modifiée : 157/87 et 151/87 respectivement.

- Bradycardie : 3

Une bradycardie excessive peut survenir après inhibition des récepteurs par le propranolol. Elle est liée à l'augmentation du tonus vagal qui se trouve ainsi libéré et peut être combattue par l'atropine.

- Troubles digestifs : 9

Il s'agit de nausées suivies ou non de vomissements et de diarrhée. Ces troubles sont passagers et spontanément régressifs en général.

- Dermatologie : 2

Il s'agit de prurit généralisé, survenant le plus souvent après plusieurs jours de traitement, accompagné ou non d'une éruption atypique. Les troubles disparaissent après arrêt du propranolol.

- Rétention d'Urine : 1

- Troubles neuro-psychiques : 4

- 1 : troubles de l'attention
- 2 : céphalées, vertiges, bouffées de chaleur
- 1 : confusion mentale (vraisemblablement engendrée par des troubles vasculaires ischémiques cérébraux consécutifs aux modifications hémodynamiques provoquées par le propranolol).
- 1 : syndrome dépressif après deux mois de traitement.

Ces incidents mineurs, imprévisibles, s'observent le plus souvent lors de l'emploi oral de fortes doses ou lors d'injections I.V. trop rapides. Les troubles régressent, en règle générale, après arrêt du propranolol comme la plupart des incidents secondaires communs à d'autres thérapeutiques.

Dans son étude sur 2.000 cas traités environ, STEPHEN (63) signale encore la possibilité d'autres troubles, hallucinations visuelles, purpura non plaquettaire régressif. Une augmentation de l'urée sanguine et des transaminases a été constatée dans un faible nombre de cas, mais aucune de ces anomalies biochimiques n'a persisté après arrêt du propranolol et il n'existe aucune preuve biochimique ou histologique démontrant la toxicité du produit vis-à-vis des parenchymes rénal et hépatique.

Sur un total de 5.000 malades traités par le propranolol, l'auteur analyse les 26 cas de décès où le produit serait incriminé. Il conclut : 3 fois le propranolol I.V. (5 mg.) est responsable de la mort ayant induit une bradycardie extrême suivie d'asystolie, dans 11 autres cas le produit aurait pu contribuer à l'issue fatale, quant aux 12 cas restants toute imputabilité est écartée.

En conclusion, situons de nouveau les problèmes posés par cette thérapeutique nouvelle encore. Malgré la répétition il n'est pas vain d'insister et les commentaires portés par STEPHEN (63) éclairent singulièrement la question. Il est évident que le système sympathique joue un rôle primordial dans le maintien de toute l'hémodynamique, tout particulièrement en ce qui concerne le coeur insuffisant. Le retrait brutal de son activité peut entraîner une chute brusque du débit cardiaque et de la pression systémique CHIDSEY et ses collaborateurs (1962) montrèrent qu'il existe à l'effort une augmentation significative du taux de noradrénaline circulante chez des malades en insuffisance cardiaque. Les mêmes chercheurs démontrèrent (1964), chez des malades identiques, l'accroissement d'excrétion urinaire de noradrénaline, en 1965 la réduction des réserves de noradrénaline dans les tissus auriculaires et ventriculaires de malades en défaillance cardiaque chronique comme ils l'avaient déjà démontré expérimentalement chez le chien en 1964. Il semble donc que la preuve soit

faite : une diminution de la stimulation sympathique du myocarde entraîne une perte importante de force contractile qui réduit de façon notable le travail cardiaque. Ainsi l'inhibition des β récepteurs comme traitement exclusif peut induire des effets indésirables lorsque le coeur est défaillant, leur parfaite connaissance conditionne l'utilisation du propranolol dans les limites de sécurité, surtout lorsqu'on est amené à l'employer chez des malades souffrant de cardiopathies sévères.

ESSAIS CLINIQUES DU PROPRANOLOL DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE : OBSERVATIONS PERSONNELLES

Matériel et Méthodes :

Sur 45 observations au total, 31 ont été finalement retenues pour ce travail. Les raisons de cette sélection sont totalement indépendantes de la valeur des résultats obtenus mais tiennent aux faits suivants :

- le trouble du rythme présenté n'était pas significatif, transitoire et isolé, ne permettant pas d'imputer au propranolol un rôle thérapeutique quelconque qui ne puisse être attribué à l'évolution normale et naturelle du trouble ;
- l'évolution du trouble du rythme présenté, sous traitement par le propranolol n'a pu être suivie selon les critères exigibles pour une investigation clinique, cela pour diverses raisons : départ prématuré du malade, arrêt intempestif du traitement chez des malades externes ou refus de se plier aux strictes examens de contrôle chez les mêmes.

31 malades, au total servent de base à cette étude :

- 11 du sexe féminin, de 30 à 72 ans,
- 20 du sexe masculin, de 20 à 82 ans.

L'âge moyen pour l'ensemble est de 55 ans :

- de 20 à 30 ans : 2 malades, 1 femme, 1 homme ;
- de 30 à 40 ans : 4 malades, 1 femme, 3 hommes ;
- de 40 à 50 ans : 3 malades, 1 femme, 2 hommes ;
- de 50 à 60 ans : 10 malades, 4 femmes, 6 hommes ;
- de 60 à 70 ans : 9 malades, 3 femmes, 6 hommes ;
- de 70 à 80 ans : 2 malades, 1 femme, 1 homme ;
- de 80 à 90 ans : 1 malade du sexe masculin.

Les 31 malades considérés ont été traités lors de 34 épisodes de troubles du rythme cardiaque :

- Flutter auriculaire : 4 cas, 1 femme, 3 hommes;
- Fibrillation auriculaire : 16 cas, 6 femmes, 10 hommes;
- Tachycardie sinusale : 3 cas, 1 femme, 2 hommes;
- Tachycardie supra-ventriculaire: 5 cas, 3 femmes, 2 hommes;
- Extra-systolie ventriculaire : 5 cas, 5 hommes;
- Tachycardie ventriculaire : 1 cas, 1 homme ;

Les étiologies sous-jacentes aux troubles du rythme envisagés sont les suivantes :

- Flutter auriculaire : 2 cardiopathies artérielles (obs. 2 et 11) dont une avec troubles respiratoires traumatiques associés (obs. 11).
1 cardiopathie valvulaire : RM + RA (obs. 13) et 1 cœur pulmonaire chronique (obs. 5).

- Fibrillation auriculaire : 7 cardiopathies artérielles (obs. 4, 6, 10, 19, 26, 27 et 29) dont une avec H.T.A. (obs. 19), une avec un angor intriqué (obs. 26), et deux avec obésité (obs. 4 et 29).
3 cardiopathies valvulaires : RM + IM (obs. 14 et 18), IM + IA (obs. 20).
1 coarctation aortique opérée avec antécédents de toxoplasmose congénitale et chorée (obs. 8).
1 cardiomyopathie (obs. 3).
1 sclérose en plaques (S.E.P.) au stade terminal (obs. 17).
3 cardiopathies essentielles (obs. 15, 16, 24).

- Tachycardie sinusale : 1 cardiopathie valvulaire (R.M.) avec cardiomyopathie (obs. 1). 1 cardiopathie artérielle (obs. 10).
1 suspicion de cardiomyopathie obstructive (C.M.O.) (Obs. 23).

- Tachycardie supra-ventriculaire : 3 cardiopathies artérielles (obs. 25, 27 et 29) 2 cardiopathies essentielles (obs. 9 et 12).

- Extra systolie ventriculaire : 5 cardiopathies artérielles (obs. 7, 10, 22, 29 et 30) dont une avec H.T.A. (obs 7) et une avec antécédents d'infarctus (obs. 30).

- Tachycardie ventriculaire : 1 cardiopathie artérielle avec infarctus du myocarde en évolution (obs. 21).

Le traitement par le propranolol a été entrepris chez des malades :

- hospitalisés : 27 fois,
 - externes : 6 fois,
- et poursuivi après hospitalisation : 6 fois.

Le traitement par le propranolol a été entrepris :

- après diverses thérapeutiques antiarythmiques : 4 fois (obs. 12, 21, 22, 29 et 30);
- après digitalisation, soit à visée bradycardisante, soit pour décompensation cardiaque : 10 fois (obs. 1, 2, 4, 10, 11, 14, 15, 17, 18 et 20).
- en association avec les digitaliques : 4 fois (obs. 14, 23, 24, et 26).
- comme thérapeutique antiarythmique unique : 27 fois (obs. 1 à 13, 15 à 22 et 25, 27, 28, 29, 30 et 31) éventuellement associée aux anticoagulants, diurétiques, régime désodé, sédatifs, - coronaro-dilatateurs, etc.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, l'essai clinique s'est effectué avec le propranolol seul, comme traitement antiarythmique exclusif.

Le propranolol a été utilisé par la voie orale (comprimés sécables à 40 mg) : 31 fois, la posologie quotidienne étant fractionnée en 2 ou 3 prises dans la journée. Les différentes posologies orales peuvent se résumer de la façon suivante :

- chez les malades hospitalisés :

traitement d'attaque :	40 à 80 mg/j.	8 fois
	80 mg/j	8 fois
	120 mg/j	9 fois

poursuite du traitement durant l'hospitalisation :

20 à 40 mg/j	4 fois
40 à 80 mg/j	16 fois
80 à 120 mg/j	5 fois

poursuite du traitement de façon ambulatoire :

40 mg/j	6 fois
---------	--------

- chez les malades externes :

traitement d'attaque :	40 à 80 mg/j	4 fois
	80 mg/j	1 fois
	120 mg/j	1 fois

traitement d'entretien :

40 mg/j	2 fois
40 à 80 mg/j	3 fois
80 mg/j	1 fois.

Le propranolol a été utilisé par la voie intra-veineuse (ampoules de 5 ml dosées à 5 mg) une seule fois (obs. 21) où la totalité de l'ampoule fut employée.

L'activité intrinsèque du produit ayant été suffisamment démontrée par ailleurs, il n'a pas été jugé utile d'entreprendre d'épreuves placebo lors de l'investigation clinique présente.

Le premier essai clinique date du mois de juin 1966 et la dernière observation d'octobre 1967. L'investigation a donc porté sur une durée de un an et quatre mois. Le recul thérapeutique chez les malades encore soumis à un traitement d'entretien varie actuellement de 8 mois (obs. 29) à 19 mois (obs. 2).

Avant de présenter les observations cliniques nous donnons ici un tableau des quelques abréviations courantes utilisées dans cette étude :

H. T. A.	:	Hypertension artérielle
T. A. et P. A.	:	Tension et pression artérielle
S. E. P.	:	Sclérose en plaques
C. M. O.	:	Cardiomyopathie obstructive
I. C.	:	Insuffisance cardiaque
C. P. C.	:	Cœur pulmonaire chronique
F. A.	:	Fibrillation auriculaire
A. C.	:	Arythmie complète
T. S.	:	Tachycardie sinusale
T. S. V.	:	Tachycardie supra-ventriculaire
T. V.	:	Tachycardie ventriculaire
E. S. V.	:	Extra systoles ventriculaires
R. S.	:	Rythme sinusal
R. M.	:	Rétrécissement mitral
I. M.	:	Insuffisance mitrale
R. A.	:	Rétrécissement aortique.
I. A.	:	Insuffisance aortique.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les 31 observations suivantes sont classées selon la date du traitement et présentées ici par trouble du rythme.

Flutter auriculaire

Fibrillation auriculaire

Tachycardie sinusale

Tachycardie supra-ventriculaire

Extra systoles ventriculaires

Tachycardie ventriculaire

FLUTTER AURICULAIRE -

Observation N° 2 - M. SUCH ...F. 70 ans.

Flutter 2/1 persistant depuis plusieurs jours découvert chez un homme sans passé pathologique notable.

L'examen à l'entrée note un état dyspnéique important et des signes de décompensation cardiaque. La pression artérielle est à 11/8.

L'E.C.G. montre un flutter 2/1 à 160/mn avec signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (16-6-66).

La radiographie montrera une dilatation ventriculaire gauche et une crosse aortique déroulée, athéromateuse.

Le malade est d'abord digitalisé. Une fois la décompensation cardiaque corrigée, le propranolol est prescrit à la dose de 3 comprimés par 24 h le 17 - 6 - 66 associé à la digitaline. Le même soir le flutter persiste, la pression artérielle est à 15/9.

Le 18-6-66, sous l'effet du traitement, l'E.C.G. montre le passage en arythmie complète par fibrillation auriculaire avec signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. La fréquence est à 80-90/mn. Devant l'évolution favorable, la digitaline est arrêtée.

Le 19-6-66 la posologie est diminuée à 2 comprimés par 24 h.. L'arythmie complète persiste, ralentie à 70-80/mn. Le 20 et le 23-6-66 l'aspect est identique.

Le 26-6-66, soit 10 jours après le début du traitement, on enregistre la restauration du rythme sinusal dont la fréquence est à 50/mn.

La posologie est ensuite réduite à 1 comprimé par jour en deux prises durant les huit derniers jours d'hospitalisation. Le rythme sinusal se maintient ralenti à 50/mn.

Aucune intolérance n'est notée, la pression artérielle s'est maintenue à 13/8 pendant toute la durée du traitement.

Le malade est suivi régulièrement à la consultation externe. Traité depuis le 1-7-1966 par le propranolol comme anti-arythmique unique à la dose de 40 mg./j., associé aux diurétiques, eupnéiques et potassium, le rythme sinusal se maintient depuis 19 mois à une fréquence normale entre 60 et 70/mn. Le dernier bilan cardio-vasculaire montrait les mêmes signes d'hypertrophie-ventriculaire gauche, avec quelques extra-systoles sur le tracé, dont la symptomatologie clinique ne s'est pas exagérée, réduite à une simple dyspnée d'effort modérée. Pression artérielle : 17/10. Le malade a confirmé

l'absence totale de nouvelle crise rythmique durant tout ce laps de temps. Aucun incident n'a été signalé et le traitement est actuellement poursuivi.

Conclusion :

Sous digitaline et propranolol un flutter 2/1 se transforme en fibrillation auriculaire. Sous propranolol seul le rythme sinusal est restauré après 10 jours de traitement et persiste depuis 19 mois avec un traitement d'entretien.

Aucun effet secondaire n'a été noté mis à part une bradycardie à 50/mn n'ayant entraîné aucun trouble.

Observation N° 5 - M. VER... H 45 ans

Flutter irrégulier entraînant un état de décompensation cardiaque chez un malade silicotique atteint de coeur pulmonaire chronique.

L'E.C.G. montre l'existence d'un flutter avec alternance de séquences 2/1 et 3/1 et de signes d'hypertrophie ventriculaire droite. La fréquence est autour de 150/mn.

La radioscopie met en évidence une cardiomégalie par dilatation bi-ventriculaire, saillie de l'arc pulmonaire et surcharge circulatoire.

La pression artérielle est à 13/10.

Le propranolol est prescrit à la dose de 80 mg par 24 h. La fréquence ne se ralentit à 100/mn. qu'après six jours de traitement. Le tracé montrant le passage en arythmie complète avec parfois ondes de flutter. Au bout de quinze jours de traitement le malade est toujours en arythmie complète, la fréquence est ralentie, le propranolol est arrêté. On note alors la reprise du flutter 2/1 régulier à 150/mn.

La restauration du rythme sinusal est obtenue par choc électrique et celui-ci se maintient depuis autour de 90/mn.

Le malade a présenté des troubles digestifs (diarrhée, nausées, vomissements) durant les deux premiers jours d'administration du produit. Les troubles ont cédé spontanément. Il est difficile de retenir de façon absolue, l'action du propranolol dans leur survenue, le malade présentant par ailleurs une intoxication éthylique chronique. Aucun autre effet secondaire n'a été noté ; la pression artérielle s'est maintenue à 13/9.

Conclusion :

Sous propranolol le flutter irrégulier ne s'est ralenti qu'après six jours de traitement se transformant en arythmie complète par fibrillation auriculaire mais non en rythme sinusal. Le produit est arrêté au bout de quinze jours et l'on note la reprise du flutter.

Des troubles digestifs sont signalés, pouvant être attribués à l'action du produit.

— — — — —

Observation N° 11 -

M. FOUS.... L. 82 ans.

Polytraumatisé, hospitalisé en service spécialisé pour traumatisme thoracique gauche avec volet costal. Antécédents d'infarctus myocardique et d'insuffisance ventriculaire gauche.

L'E.C.G. montre une arythmie sinusale autour de 80/mn avec quelques extra-systoles ventriculaires. Séquelles d'infarctus antéro-latéral avec signes d'ischémie sous épigardique latérale.

Les radiographies montrent une dilatation ventriculaire gauche.

L'état du malade s'aggrave progressivement malgré la respiration assistée et la réanimation médicale.

Le trente sixième jour d'hospitalisation survient une crise de tachycardie. La pression artérielle est à 14/6. Le tracé électrique montre une tachycardie à 180/mn avec présence d'extra-systoles auriculaires et aspect de flutter 2/1.

La crise ne cède pas sous perfusions intra-veineuses de Cédilanide* pendant plus de 24 h.

Le lendemain l'E.C.G. montre un flutter irrégulier à 150/mn associant des passages de flutter 2/1 et des aspects de tachysystolie auriculaire à 200/mn. Le malade reçoit ce jour un premier comprimé de propranolol à 13 h 30 et un deuxième à 16 h 30. l'E.C.G. enregistré à 17 h 30 montre un rythme légèrement irrégulier mais sinusal autour de 90/mn avec signes d'ischémie-lésion sous épigardique dans les précordiales droites.

Le troisième comprimé de propranolol est administré à 24 h., le quatrième à 8 h., le propranolol est alors arrêté.

Le tracé électrique montre une bradycardie à 55/mn, et une légère régression des signes d'ischémie-lésion. Il existe quelques extra-systoles ventriculaires. Le rythme sinusal persiste dans la journée, mais l'état du malade s'aggrave du fait de ses lésions thoraciques. Il décède le soir même probablement par troubles respiratoires mais sans signes de décompensation cardiaque ni de chute tensionnelle.

Conclusion :

Sous propranolol un flutter irrégulier a été régularisé après échec de la Cédilanide*. Le rythme sinusal a persisté après sa restauration. Malgré une bradycardie à 55/mn aucun effet secondaire n'a été signalé. La pression artérielle s'est maintenue à 14/6. Il existe un intervalle de 14 heures entre l'arrêt du propranolol, du fait de la bradycardie, et la mort du malade des suites de ses lésions thoraciques associées.

Observation N° 13 - Mme. MAR... M.F. 64 ans.

Admise pour une crise de flutter 2/1 confirmée électriquement.

A l'entrée la pression artérielle est à 15/7 et l'on met en évidence des signes de défaillance cardiaque.

L'auscultation révèle un roulement diastolique de sténose mitrale avec souffle systolique apexien et un souffle systolique de base de rétrécissement aortique qui sera confirmé ultérieurement

L'interrogatoire retrouve les antécédents d'une maladie de Bouillaud mais aussi ceux de chorée et de scarlatine survenus vers l'âge de 10 ans. Il existe également depuis plusieurs années une dyspnée d'effort modérée que la malade a totalement négligée.

Cet accident rythmique enregistré avant l'hospitalisation révèle la cardiopathie valvulaire.

Le premier tracé enregistré dans le service montre un aspect de flutter irrégulier à 100-150/mn.

Sous l'effet de 3 comprimés de propranolol, (associé aux anticoagulants et diurétiques), l'évolution se fait vers la restauration du rythme sinusal, précédée par un passage en fibrillation auriculaire, en l'espace de 24 h.

L'auscultation confirme alors l'existence d'un rétrécissement mitral avec sténose aortique associée. Il n'existe toutefois pas de frémissement. Le retentissement hémodynamique est modéré, il existe une légère dilatation ventriculaire et auriculaire gauche visible sur les radiographies, sans signes de stase ni d'hypertension artérielle pulmonaire en amont.

Pendant l'hospitalisation le propranolol est poursuivi à la dose de 2 comprimés par 24 h. pendant 11 jours. Le rythme sinusal se maintient assez lent à 50-60/mn. obligeant à réduire la posologie de moitié durant les 34 derniers jours. La pression artérielle est stable à 15/7. Aucune intolérance n'a été notée, la bradycardie ayant été bien supportée.

Depuis sa sortie la malade est revue plusieurs fois en consultation externe. Le propranolol est poursuivi à la dose d'entretien de 1/2 comprimé matin et soir associé aux anticoagulants et sédatifs nervins. L'auscultation et le tracé électrique montrent la persistance du rythme sinusal à 60/mn pendant 9 mois. La présence d'un rythme du sinus coronaire avec quelques extra-systoles ventriculaires a été constaté lors des deux dernières visites, mais jamais de trouble de la repolarisation. La malade ne signale aucune intolérance, la pression artérielle est stable à 17/8. La rechute en arythmie complète intervient après 9 mois de traitement.

Conclusion :

Sous propranolol un flutter 2/1 est régularisé en l'espace de 24 heures après passage en A.C. En traitement d'entretien, le rythme sinusal persiste pendant 9 mois. Il n'y a aucune intolérance au produit malgré l'existence d'une décompensation cardiaque au début du traitement. Le produit n'a pas pu empêcher la rechute en arythmie complète.

FIBRILLATION AURICULAIRE -

Observation N° 3 - Mme. VIG..., M.A. 62 ans.

Cette femme a des crises de Bouveret depuis l'âge de 36 ans évoluant dans un contexte de déséquilibre endocrinien et neuro-végétatif. Une maladie de Basedow s'est constituée depuis peu, confirmée par l'épreuve à l'I¹³¹ et la cartographie thyroïdienne. L'évolution est émaillée de crises de tachyarythmie par fibrillation auriculaire à 180/mn dont une est confirmée électriquement le 19 - 2 - 66. Deux jours après le rythme est sinusal à 85/mn. Il n'existe aucune anomalie électrique.

La malade revient en mars pour un traitement à l'iode radioactif.

En juin l'hyperthyroïdie n'est pas corrigée. Lors d'un séjour de contrôle à l'hôpital, la malade passe en fibrillation auriculaire à 180/mn. La crise persiste plusieurs jours, il n'existe aucun signe de décompensation cardiaque.

Le propranolol est prescrit à la dose de 3 comprimés par jour (120 mg), 24 h. après l'E.C.G. enregistre la restauration du rythme sinusal à 55/mn.

Le traitement est poursuivi à la même posologie pendant 12 jours jusqu'au départ de la malade. Le rythme sinusal se maintient depuis la régularisation, il n'existe aucune anomalie électrique. Aucun effet secondaire n'est à signaler.

Par la suite, l'hyperthyroïdie étant corrigée, les crises ne se sont pas reproduites.

Conclusions :

Sous propranolol la restauration du rythme sinusal s'opère en l'espace de 24 heures lors d'une crise de tachyarythmie qui persistait depuis plusieurs jours. L'hypothèse d'une régularisation spontanée semble peu probable, le trouble du rythme étant entretenu par l'hyperthyroïdie qui n'était pas encore corrigée.

Observation N° 4 - Mme LEG... M.J. 59 ans.

Admise pour crise dyspnéique aiguë relevant d'une tachyarythmie par fibrillation auriculaire, confirmée par l'E.C.G. à l'entrée qui montre une fréquence de l'ordre de 140/mn. et des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. Pas d'antécédents pathologiques, la présence d'une obésité est notée.

L'examen clinique et l'auscultation cardiaque n'apportent aucun autre renseignement. Il n'existe pas de dilatation ventriculaire gauche à la radioscopie.

Sous digitaliques, associés au traitement diurétique, anticoagulant, eupnéique et sédatif, l'état de la malade s'améliore et l'on observe un ralentissement de la fréquence cardiaque entre 90 et 100/mn.

Le traitement digitalique étant arrêté, le propranolol est alors essayé pendant dix jours à la posologie de 2 comprimés par 24 h. Cette thérapeutique ralentit encore plus la fréquence (autour de 70/mn.) mais ne permet pas la restauration du rythme sinusal. Aucune intolérance n'est signalée.

La malade refuse le choc électrique et quitte le service avec un traitement digitalique d'entretien. Le propranolol est arrêté, la patiente ne pouvant être suivie régulièrement.

Conclusion -

L'essai du propranolol se solde par un demi-échec sur une arythmie complète contrôlée par les digitaliques auparavant.

Le produit permet de ralentir encore plus la fréquence qui se stabilise autour de 70/mn.

$\frac{1}{2} - \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

Observation N° 6 - M. POM.... E. 64 ans.

Admis pour crise de tachyarythmie entraînant une décompensation cardiaque. Aucun antécédent pathologique.

A l'entrée : dyspnée, râles crépitants des bases pulmonaires et oedèmes périphériques. L'auscultation découvre une arythmie complète rapide sans autre signe stéthacoustique. La pression artérielle est à 16/9.

L'E.C.G. montre une tachyarythmie par fibrillation auriculaire entre 100 et 150/mn.

La radiographie pulmonaire révèle l'existence d'une cardiomégalie et de signes de stase circulatoire.

Le propranolol est prescrit à la dose de 3 comprimés par 24 h. pendant deux jours puis à 2 comprimés par 24 h. pendant dix huit jours. La fréquence de l'arythmie complète se ralentit, oscillant entre 70 et 90/mn., mais la fibrillation auriculaire persiste. Il n'y a pas d'intolérance malgré un abaissement tensionnel à 12/7.

Le propranolol est arrêté avant la sortie car ce malade ne pouvait être suivi régulièrement. Il est alors soumis à un traitement digitalique classique.

Conclusion :

Sous propranolol on observe un ralentissement de la tachyarythmie. Le rythme sinusal n'a pas été restauré et la fibrillation auriculaire persiste.

Observation N° 8 : M. GAS.... H. 20 ans

Ce jeune malade présente une histoire clinique complexe :

- Toxoplasmose congénitale avec séquelles oculaires et comitiales traitées.
- Chorée durant l'enfance sans atteinte valvulaire apparente.
- Crise de tachyarythmie à l'âge de 13 ans, réduite par la quinidine.
- Plusieurs poussées d'insuffisance cardiaque, vers l'âge de 17 ans, déterminées par des crises de flutter auriculaire. Depuis cette époque, le malade prenait régulièrement de la quinidine.
- Découverte d'une coarctation aortique à l'âge de 18 ans entraînant une hypertension artérielle. Opéré avec succès l'hypertension artérielle régresse.

L'année suivante il n'existe aucun trouble fonctionnel ni signe objectif cardiaque, le rythme sinusal persiste et l'arrêt de la quinidothérapie est décidé.

Trois mois après cette interruption survient un nouveau passage en tachyarythmie à 140/mn. sans signes de décompensation cardiaque. Le rythme sinusal est alors restauré par choc électrique.

Au bout de cinq mois, malgré un traitement quinidinique très régulier, le malade est de nouveau hospitalisé en crise de tachyarythmie aux alentours de 150/mn. Le propranolol est prescrit à la dose de 3 comprimés par 24 h. Il permet de ralentir la fréquence à 90/mn. La restauration du rythme sinusal est obtenue par un deuxième choc électrique, le propranolol ayant été arrêté deux jours auparavant soit après 3 jours d'administration.

Etant donné l'échec antérieur de la quinidine, le propranolol est maintenu en traitement d'entretien, seul, à la dose de 1 comprimé par 24 h. en deux prises. Le rythme sinusal se maintient depuis 18 mois, la fréquence est stable à 80/mn., il n'existe pas d'anomalie électrique. Aucun effet secondaire n'a été signalé.

Conclusion :

Sous propranolol la tachyarythmie s'est ralentie, mais le rythme sinusal n'a pas été restauré

Une fois le rythme sinusal obtenu par choc électrique le produit exerce une action préventive des rechutes. Le rythme sinusal se maintient depuis 18 mois.

Observation N° 10 - M. BRU.... H. 80 ans.

Antécédents de crise de tachyarythmie en 1961 régularisée par la quinidine.

Admis le 18 - 8 - 1966 pour une nouvelle crise de tachycardie paroxystique l'E.C.G. montre une tachycardie sinusale à 150/mn accompagnée de quelques extra-systoles ventriculaires. Signes d'hypertrophie ventriculaire gauche. La radioscopie montre une cardiomégalie modérée.

Le malade reçoit 3 comprimés de propranolol en 24 h. Au bout de ce délai le rythme sinusal est ralenti à 48/mn. La posologie est diminuée progressivement à 2 puis 1 1/2 comprimés par 24 h. pendant trois jours puis le produit est arrêté au moment de la sortie du malade. La fréquence reste assez lente vers 50/mn. avec extra-systoles ventriculaires. En dehors de la bradycardie aucun effet secondaire n'est à signaler, la pression artérielle s'est maintenue à 15/9.

Six jours après sa sortie, le malade revient à la consultation externe pour une nouvelle crise rythmique qui cette fois-ci correspond à une tachyarythmie par fibrillation auriculaire à 150/mn avec quelques extra-systoles ventriculaires. Il n'existe aucun signe de défaillance cardiaque. Etant donné l'âge on se contente d'un traitement digitalique classique ambulatoire, le malade ne voulant pas être hospitalisé.

Malgré ce traitement, le malade est hospitalisé douze jours après car la tachyarythmie persiste à un taux élevé : 160/mn. En l'absence de signes de décompensation cardiaque on essaye de nouveau le propranolol seul (la digitaline étant mal supportée). Celui-ci à la dose de 2 comprimés par 24 h. entraîne des passages de bradycardie très marqués à 45/mn. et à doses moindre, 60 mg. , ne permet pas de ralentissement correct, la tachyarythmie restant à un taux élevé : 100 - 120/mn. L'emploi des digitaliques puis de la quinidine ne donne pas de meilleur résultat.

Le rythme sinusal n'est pas restauré et le malade quitte le service en fibrillation auriculaire.

Conclusion :

Chez ce malade une crise de tachycardie sinusale à 150/mn. a cédé sous propranolol mais ultérieurement une crise de tachyarythmie par fibrillation auriculaire avec phases d'accélération paroxystique n'a pas été contrôlée ni par le propranolol ni par les digitaliques ni par la quinidine. Le propranolol étant le produit qui dans l'ensemble a permis d'obtenir le meilleur ralentissement.

Aucune intolérance n'a été signalée malgré des phases de bradycardie très marquées à 45/mn.

Observation N° 14 - Mme. PER ... G. 39 ans.

Cette malade a une cardiopathie valvulaire mitrale comportant rétrécissement et insuffisance, séquelle d'une atteinte rhumatismale de l'enfance. Elle est hospitalisée pour régularisation d'une tachyarythmie permanente.

La cardiopathie mitrale semble avoir été longtemps bien tolérée. Le premier accident survint à l'occasion de la troisième grossesse qui a été compliquée d'hémiplégie droite avec aphasie rapidement régressive. Par la suite survinrent des crises de tachyarythmie par fibrillation auriculaire paroxystique, avec intervalles de rythme sinusal comme en témoigne le tracé enregistré en 1963. Parallèlement s'est développé un syndrome dyspnéique d'effort réalisant - depuis quelques temps des phénomènes d'œdème pulmonaire avec parfois hémoptysies.

A l'examen d'entrée la malade est en insuffisance cardiaque globale avec tachyarythmie par fibrillation auriculaire.

Une fois la décompensation cardiaque corrigée par les digitaliques et diurétiques sous couvert des anticoagulants, la fréquence est ralentie autour de 80/mn. L'auscultation individualise nettement le roulement diastolique et le souffle systolique apexien. Les radiographies montrent une saillie de l'arc pulmonaire et une dilatation de l'oreillette gauche ainsi que la présence de signes de stase circulatoire pulmonaire. La pression artérielle est à 10 1/2 / 8.

L'E.C.G. montre la persistance de la fibrillation auriculaire sans autre anomalie électrique.

Le propranolol est prescrit à la dose de 2 comprimés par 24 h. associé à la digitaline, X gouttes par jour.

La fréquence se ralentit à 50 - 55/mn, sans autre effet et le produit est arrêté au bout du quatrième jour d'administration. Pression artérielle : 10/8.

La restauration du rythme sinusal sera obtenue par choc électrique.

Conclusion :

La décompensation cardiaque étant corrigée, l'essai du propranolol (associé à la digitaline) a confirmé l'action bradycardisante du produit sur la fibrillation auriculaire sans restauration du rythme sinusal.

Aucune intolérance n'a été signalée.

Observation N° 15 - M. VEN ... J. - 32 ans.

Tachyarythmie paroxystique à 180/mn avec sensation de gêne thoracique et essoufflement.

L'interrogatoire ne révèle pas d'antécédents pathologiques majeurs en dehors d'une diphtérie à l'âge de 13 ans. Quelques rares angines dans l'enfance, mais pas d'antécédents rhumatismaux, scarlatine ou chorée. Il s'agit d'un sujet neurotonique.

A l'examen : tachyarythmie autour de 180/mn, aucun souffle ou bruit anormal décelable à l'auscultation cardiaque ni avant ni après la crise.

La pression artérielle habituellement à 13/7 est ce jour là à 11/6.

Il n'y a aucun signe de décompensation cardiaque.

En scopie la silhouette cardiaque est de volume et de cinétique normaux.

L'E.C.G. confirme la tachyarythmie par fibrillation auriculaire et montre un bloc de branche droit.

Une injection intra-veineuse d'une ampoule de Cédilanide* entraîne un ralentissement à 130/mn sans réduire l'arythmie. L'E.C.G. montre cependant la disparition du bloc de branche droit.

Le propranolol est prescrit le jour suivant à la dose de 3 comprimés par 24 h. Avant la prise du deuxième comprimé le sujet constate que le rythme est devenu régulier. Ceci est confirmé par l'E.C.G. qui montre un rythme sinusal à 70/mn avec bloc focal gauche atypique. Le tracé électrique enregistré le lendemain montre un ralentissement de la fréquence sinusale à 55/mn avec le même aspect de bloc focal gauche atypique.

La dose d'entretien consistera à la prise de deux comprimés pendant huit jours. Aucun effet secondaire au traitement n'a été signalé.

Tout traitement a été arrêté et un an après le sujet est toujours en rythme sinusal sans avoir présenté d'autre trouble du rythme cardiaque.

Conclusion :

La prise d'un seul comprimé de propranolol semble avoir permis la régularisation d'une crise de tachyarythmie paroxystique qui évoluait depuis plusieurs jours et qui n'avait pas cédé par le traitement digitalique. Il semble guère possible de pouvoir retenir l'éventualité d'une réduction spontanée dans ce cas.

Observation N° 16 - M. MA ... F. - 49 ans.

Vu en septembre 1963 pour des palpitations. Il s'agit d'une crise de tachyarythmie nocturne transitoire qui reprend le lendemain matin à la fréquence de 160/mn et cède dans la journée. L'examen clinique est normal. L'E.C.G. enregistre un rythme sinusal.

Les années suivantes le malade se plaint de quelques vagues palpitations mal caractérisées. En mai 1965 l'E.C.G. montre un rythme sinusal avec quelques extra-systoles ventriculaires.

En octobre 1966 le malade vient consulter pour une crise de tachyarythmie accompagnée d'angoisse et de gêne thoracique qui dure depuis 15 jours environ.

L'E.C.G. montre une tachyarythmie à 120/mn.

L'examen clinique est totalement négatif par ailleurs.

Devant cette crise de fibrillation auriculaire essentielle le propranolol est prescrit le 7 - 10 - 66 à la dose de 2 comprimés par 24 h.

Le 10 - 10 - 66 l'E.C.G. montre la persistance de l'arythmie complète mais la fréquence est ralentie à 80-90/mn.

Le 15 - 10 - 66 la restauration du rythme sinusal à 70/mn est enregistrée. La pression artérielle est normale à 13/8. Il n'y a aucun effet secondaire.

Le traitement d'entretien est fixé à 1 1/2 comprimés de propranolol par 24 h. Un mois après (7-11-66) le tracé électrique montre la persistance du rythme sinusal à 70/mn.

La posologie du traitement d'entretien est de nouveau réduite à 1 comprimé par 24 h.

Le rythme sinusal se maintient depuis 15 mois et demi, aucune crise tachycardique n'est survenue.

Conclusion :

Une tachyarythmie sur coeur sain, persistant depuis 15 jours, a été réduite par le propranolol. Le rythme sinusal se maintient depuis 15 mois et demi avec un traitement d'entretien.

Observation N° 17 - Mme CHAR.... M.A. - 57 ans.

Tachyarythmie par fibrillation auriculaire à cadence rapide 130 - 150/mn découverte chez cette malade hospitalisée pour quadriplégie spasmodique consécutive à une sclérose multiloculaire évoluant depuis 30 ans.

La tachyarythmie est peu influencée sous Cédilanide* par voie intra-veineuse (traitement anticoagulant associé), mais on note cependant un faible ralentissement.

Devant la persistance de la tachyarythmie et l'absence de signes de décompensation cardiaque, le propranolol est prescrit à la dose de 60 mg/par jour. On obtient en 24 heures un ralentissement très net à 80-90/mn. sans restauration du rythme sinusal.

Le lendemain la malade décède dans un tableau associant insuffisance respiratoire et troubles bulbaires.

Conclusion :

Sous propranolol à dose modérée on observe un ralentissement à 80-90/mn d'une tachyarythmie résistante aux digitaliques. Etant donné le contexte neurologique : S.E.P. à sa phase terminale, il est permis de se demander si le produit n'a pas favorisé l'accentuation des troubles bulbaires d'un syndrome ascendant, par effet dépresseur vasculaire central, sans avoir engendré de décompensation cardiaque ni de chute tensionnelle.

Observation N° 18 - M. MOU ... A. 37 ans.

Ce malade présente une cardiopathie mitrale découverte en 1964 lors d'une hospitalisation pour épanchement pleural et flutter confirmé électriquement. Après disparition des signes pulmonaires, la fibrillation auriculaire, survenue après flutter, ralentie par la digitale, est régularisée par la quinidine. L'auscultation met en évidence un roulement diastolique et un souffle systolique apexien. Les radiographies montrent une silhouette mitrale. Le rythme sinusal se maintient pendant deux ans environ.

A ce moment là, le malade revient pour un épisode broncho-pulmonaire d'allure grippale, avec, de nouveau, passage en tachyarythmie. Il présente un tableau de dyspnée permanente avec signes de décompensation cardiaque globale. La pression artérielle est à 13/7.

L'E.C.G. enregistre une tachyarythmie entre 100-150/mn et montre un axe droit sans signes d'hypertrophie ventriculaire.

La décompensation cardiaque étant corrigée et la pneumopathie traitée, le malade est toujours en tachyarythmie malgré les digitaliques.

Le propranolol est prescrit pendant huit jours à la dose de 2 comprimés par 24 h., en association avec les anticoagulants, mais sans digitaliques. La fréquence se ralentit alors à 60-80/mn. La pression artérielle s'abaisse à 10 1/2 / 6 1/2, occasionnant des troubles orthostatiques, avec état lipothymique transitoire. Le rythme sinusal n'étant pas restauré le propranolol est arrêté.

La fibrillation auriculaire sera régularisée par choc électrique.

Conclusion :

Sous propranolol on observe un ralentissement de la tachyarythmie résistante aux digitaliques. L'hypotension consécutive à l'action du produit a occasionné un état lipothymique transitoire n'obligeant pas à arrêter la thérapeutique. Le rythme sinusal n'a pas été restauré.

Observation N° 19 - Mme.GOM... F. - 72 ans.

Hospitalisée pour troubles digestifs secondaires à une lithiase vésiculaire avec syndrome d'angor intriqué. Du point de vue cardio-vasculaire, il s'agit d'une hypertendue ancienne, actuellement 19/8, sans aucun signe au F.O., présentant une dyspnée d'effort depuis quelques années déjà et plus récemment des signes d'insuffisance coronarienne par athérosclérose. Aucun antécédent rhumatismal.

L'auscultation cardiaque met en évidence un souffle systolique apexien avec irradiations axillaires gauches.

L'E.C.G. montre un rythme sinusal à 80/mn., des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche avec des troubles de la repolarisation, signes d'ischémie accentués de V_1 en V_8 .

Le cliché pulmonaire est sensiblement normal.

Après quinze jours d'hospitalisation l'attention est attirée par la survenue d'une tachycardie autour de 150/mn. La pression artérielle est à 14/8 alors que les chiffres de la veille accusaient 21/9. La malade est dyspnéique et angoissée.

L'E.C.G. révèle l'existence d'une tachyarythmie à 180/mn. sur hypertrophie gauche avec légers troubles de la repolarisation latérale.

Le propranolol est prescrit à la dose de 3 comprimés par 24 h. Le tracé électrique enregistré le premier soir du traitement montre la persistance de l'arythmie complète très ralentie à 80-90/mn avec exagération des signes d'ischémie. La malade est améliorée fonctionnellement, la pression artérielle est identique : 14/8. Le lendemain l'E.C.G. montre le même aspect, la fréquence est à 70/mn, la pression artérielle à 17/7.

La posologie est réduite à 2 comprimés le jour suivant, puis augmentée de nouveau à 3 comprimés pendant deux jours. L'aspect électrique est inchangé, la pression artérielle se maintient à 17/8.

Cinq jours après le début du traitement le tracé montre la restauration du rythme sinusal à 70/mn., avec présence de quelques extra-systoles ventriculaires. Les signes d'ischémie persistent. La pression artérielle est à 15/8.

La posologie est ensuite portée à 2 comprimés par 24 h. jusqu'au départ de la malade, soit pendant 17 jours. Le rythme sinusal se maintient entre 70 et 90/mn. Aucun incident n'a été noté autre qu'une baisse tensionnelle modérée à 14 1/2 / 7.

Conclusion :

Sous propranolol le rythme sinusal est restauré après une crise de tachyarythmie. Aucune intolérance n'est signalée. Sous l'effet du produit on note une baisse modérée de la pression artérielle qui se maintient à 14 1/2 / 7.

Observation N° 20 - Mme.MAB... D. - 30 ans.

Cette malade est atteinte d'une maladie mitrale avec insuffisance aortique. Elle a fait une première crise rhumatismale à l'âge de 12 ans, après une scarlatine, et une deuxième poussée à l'âge de 19 ans. Un souffle systolique est apparu entre les deux accès. L'atteinte valvulaire est relativement bien tolérée : trois accouchements normaux dont seul le premier s'est compliqué de dyspnée paroxystique étiquetée pseudo-asthme cardiaque à l'époque. Apparition d'une dyspnée d'effort depuis un an environ, à l'âge de 29 ans. Jusqu'alors la malade était en rythme sinusal.

Fin octobre 1966 survient une fibrillation auriculaire à 90/mn. La malade reçoit d'abord un traitement digitalique qui ralentit la fréquence vers 60/mn.

Quelques jours après, on fait un essai de propranolol à la dose de 2 comprimés par 24 h. Il permet seulement de ralentir un peu plus la fréquence entre 50 et 55/mn. mais la survenue d'une crise d'asthme typique au bout de 48 h. oblige à arrêter la thérapeutique. Les troubles respiratoires cèdent après l'arrêt du propranolol.

Le rythme sinusal sera restauré par choc électrique.

Conclusion :

Sous propranolol on observe un ralentissement plus accentué de la fibrillation auriculaire que celui obtenu par les digitaliques. Le rythme sinusal n'est pas restauré. L'action du produit a occasionné la survenue d'une crise d'asthme chez une asthmatique méconnue.

Observation N° 24 - M. VAZ ... E. - 40 ans.

Première crise de tachyarythmie à l'âge de 38 ans apparemment primitive survenant sur un coeur sain. L'arythmie complète a été régularisée puis maintenue par la quinidine.

Quatre mois après le malade est admis en état de collapsus avec pression artérielle à 9/6.

L'E.C.G. montre une tachyarythmie à 150-190/mn avec signes d'ischémie sous endocardique latérale.

L'état du malade est rapidement amélioré par le traitement digitalique et vasopresseur sous couvert d'anticoagulants.

Devant la répétition des crises rythmiques malgré le traitement quinidinique le propranolol est essayé à la dose de 3 comprimés par 24 h. en association avec les digitaliques. La fréquence se ralentit à 60 - 80/mn mais la fibrillation auriculaire persiste. De plus, malgré le produit, apparaissent des crises de tachyarythmie parfois impressionnantes avec défaillance cardiaque et chute tensionnelle.

Le propranolol est abandonné après 42 jours de traitement. Le choc électrique n'est pas envisagé puisque les différents traitements préventifs n'ont pas empêché le retour des crises. D'ailleurs sous l'effet d'un traitement digitalique et quinidinique le passage en rythme sinusal est obtenu. Le malade quitte le service en rythme sinusal sous traitement digitalique, quinidinique et anticoagulant.

Le malade est suivi en consultation externe. Le rythme sinusal normal à 80/mn se maintient pendant quatre mois. Malgré le traitement d'entretien le malade se plaint, le cinquième mois, de la récurrence des crises de tachyarythmie brèves mais de plus en plus fréquentes et gênantes.

Des signes électriques d'imprégnation digitalique étant apparus sur le tracé, le propranolol est essayé de nouveau à la dose de 1 comprimé par 24 h. en deux prises, associé à la Cardinate* 2 comprimés (1 jour sur 2).

Après trois semaines de traitement le malade signale une amélioration très nette, aucune crise n'étant survenue durant cette période. L'E.C.G. montre le rythme sinusal dont la fréquence s'est ralentie à 65/mn. Aucun incident n'est signalé et l'indication du produit est maintenue. Le rythme sinusal se maintient pendant un mois encore, mais le propranolol ne peut éviter la rechute en fibrillation auriculaire. Le produit est arrêté.

Conclusion :

Le premier essai du propranolol s'est soldé par un échec. L'action bradycardisante n'a pas évité la survenue de crises de tachyarythmie mal supportées.

Le deuxième essai a un effet passager sur la prévention des crises de tachyarythmie. Le rythme sinusal se maintient pendant 2 mois environ et le propranolol est arrêté lorsque survient la rechute en fibrillation auriculaire.

Observation N° 26 - M. RIC... C. 62 ans.

Tachyarythmie par fibrillation auriculaire à 180/mn évoluant sans signes de décompensation cardiaque chez un malade dont l'état général est très précaire : tuberculose pulmonaire évolutive et diabète. Il existe un angor d'effort depuis un an. La pression artérielle est à 12/9.

Sous Cédilanide* puis digitaline X gouttes par jour la fréquence se ralentit à 120-150/mn.

Le propranolol est prescrit le 1er - 3 - 67 à la dose de 60 mg par 24 h. associé à la digitaline V gouttes par jour.

La fréquence se ralentit à 90-100/mn. mais le traitement doit être abandonné le 5 - 3 - 67 lorsque survint une chute tensionnelle importante à 7/5, qui sera corrigée par l'aramine.

Le 6 - 3 - 67, après arrêt du produit, la fibrillation auriculaire se maintient toujours à 90-100/mn sans autre anomalie électrique.

Conclusion :

Sous propranolol la fibrillation auriculaire se ralentit à 90-100/mn sans restauration du rythme sinusal. Le produit est arrêté après 5 jours de traitement à cause d'une chute tensionnelle importante. L'indication du produit malgré la présence d'un diabète n'a occasionné aucun trouble hypoglycémique.

Observation N° 28 - M. DUF... R. - 59 ans

Hospitalisé pour une crise de tachyarythmie par fibrillation auriculaire à 140-180/mn. confirmée électriquement à l'entrée (2 - 3 - 67).

On apprend l'existence d'une dyspnée d'effort depuis deux ans avec survenue de gêne précordiale, de palpitations à l'effort depuis deux mois. Une dyspnée de décubitus est apparue depuis trois semaines. Il n'y a pas de signes de décompensation cardiaque à l'examen, la pression artérielle est à 16/11. Il existe une discrète dilatation ventriculaire gauche à la radioscopie.

Le propranolol est prescrit à la dose de 60 mg par 24 h. en association avec le traitement diurétique mais sans digitaliques.

Le 4 - 3 - 67 l'E.C.G. montre la fibrillation auriculaire ralentie à 80-90/mn., sans autre anomalie électrique. La pression artérielle est abaissée à 10/6. La posologie est alors diminuée à 40 mg par 24 h.

Le 6 - 3 - 67 la fréquence est accélérée à 90-120/mn. La pression artérielle est à 12/9 permettant de porter la posologie à 60 mg par 24 h. de nouveau. Dès lors la fréquence se maintient de façon stable à 80-90/mn. et la pression artérielle à 12/8, ne marquant plus aucune tendance à l'hypotension.

Le malade sort le 25 - 4 - 67 avec un traitement d'entretien : 40 mg. de propranolol.

Chez ce malade, présentant par ailleurs une maladie de Kahler, le propranolol 40 mg par jour permet de contrôler la fréquence de façon satisfaisante jusqu'au 6 - 6 - 67, soit 1 mois et demi environ. A cette date survient une nouvelle crise de tachyarythmie accompagnée de douleurs thoraciques et d'hyperthermie. L'augmentation du volume cardiaque à la radioscopie et le microvoltage constaté sur les tracés électriques permettent de porter le diagnostic de réaction péricardique lors d'une affection présumée virale. Le propranolol est alors arrêté au profit des digitaliques.

Conclusion ;

Sous propranolol on assiste à un ralentissement stable de la fibrillation auriculaire sans restauration du rythme sinusal. La fréquence se montre sensible aux variations de posologie. Une baisse tensionnelle bien supportée est notée, corrigée de façon définitive en réduisant la posologie. Cet incident ne se reproduira pas lorsque la posologie sera augmentée de nouveau.

Observation N° 31 - M. PRA... J. - 57 ans.

Crise de tachyarythmie par fibrillation auriculaire survenue chez un malade sans antécédents cardiovasculaires présentant un éthyisme ancien avec obésité (104 kg).

L'examen à l'entrée objective une dyspnée importante avec orthopnée, pas de cyanose, un pouls rapide irrégulier, aucun signe pathologique à l'auscultation cardiaque hormis l'arythmie complète, pas de signes de décompensation. PA : 15/10. La radioscopie montre une dilatation ventriculaire gauche et des signes de stase pulmonaire périhilaires.

L'E.C.G. signe la fibrillation auriculaire, la fréquence ventriculaire oscille entre 130 et 150/mn. Signes de surcharge ventriculaire gauche par ailleurs.

Un traitement associant le propranolol (60 mg/24h.), anticoagulants et diurétiques est instauré. Huit jours après la fréquence s'est ralentie mais demeure rapide, oscillant entre 80 et 100/mn. La PA : 12/7.

La restauration du rythme sinusal n'étant pas intervenue, le propranolol est arrêté, soit après 15 jours de traitement à la même posologie. Le choc électrique externe pratiqué le lendemain permet la régularisation. La fréquence sinusale est à 80/mn et le tracé révèle des ondes P d'hypertrophie auriculaire gauche. On note la rareté des E.S. .

Le propranolol a été bien supporté, on enregistre toutefois une légère baisse tensionnelle asymptomatique pendant le traitement qui ne peut être mise entièrement à l'actif du produit. Le traitement diurétique associé, responsable d'une perte de poids de 10 kg environ chez ce malade, en est très probablement le facteur essentiel. Le propranolol n'est pas utilisé dans ce cas en traitement préventif des rechutes après régularisation.

Conclusion :

Le propranolol (60 mg/24 h) permet de ralentir une tachyarythmie par F.A. d'installation récente. Le produit est arrêté après 15 jours de traitement afin de pratiquer une réduction par choc électrique externe. L'origine de la baisse tensionnelle observée est discutée.

TACHYCARDIE SINUSALE -

Observation N° 1 - Mme. MOS... Y. - 65 ans

Cette malade est atteinte d'un goître, compliqué depuis quelques années de manifestations évocatrices d'hyperthyroïdie non confirmée par les explorations thyroïdiennes effectuées il y a 2 ans.

La malade vient consulter le 5 mai 1966 pour la persistance et l'exagération d'une dyspnée d'effort accompagnée d'une tachycardie.

L'E.C.G. montre une tachycardie sinusale à 120/mn. avec signes d'hypertrophie ventriculaire droite (alors que le tracé pratiqué un an auparavant était strictement normal).

D'autre part, si à l'auscultation était perçu un petit souffle systolique apexien l'examen radioscopique mettait en évidence une silhouette mitrale avec dilatation des artères pulmonaires.

Le traitement digitalique, diurétique et sédatif corrige la décompensation cardiaque mais ne parvient pas à ralentir la tachycardie qui persiste inchangée.

La malade est hospitalisée le 3 - 6 - 1966. On retrouve les mêmes signes cliniques. En attendant les explorations thyroïdiennes, qui cette fois confirmeront l'hyperthyroïdie, et après avoir corrigé les signes de décompensation cardiaque par la digitaline, on essaye le propranolol.

Le produit est prescrit à la dose de 60 mg par 24 h. pendant toute la durée du séjour, soit 29 jours. La fréquence cardiaque, qui n'avait jamais pu être influencée par les autres traitements est ralentie à 80/mn. et se maintient à ce taux.

L'auscultation et le phonocardiogramme confirment l'existence d'un roulement diastolique. Les signes de retentissement artériel pulmonaire et ventriculaires droits permettent de supposer que la sténose mitrale est serrée. La malade refuse l'hospitalisation dans un centre spécialisé.

Elle sort du service mais ne pouvant être suivie régulièrement le propranolol est arrêté à cause du risque de décompensation cardiaque.

Conclusion :

Le propranolol permet de ralentir une tachycardie sinusale, alors que l'hyperthyroïdie n'est pas encore corrigée, et de maintenir la fréquence à 80/mn. de façon stable. La tachycardie avait résisté aux digitaliques auparavant. Aucune intolérance n'a été signalée.

Observation N° 23 - M. TOU... J. - 54 ans.

Traité pour insuffisance ventriculaire gauche depuis 12 ans. L'évolution de cette cardiopathie a été émaillée de crises de dyspnée d'effort au début, de gêne thoracique diffuse, puis de dyspnée permanente plus récemment, avec crises d'œdème pulmonaire aigu et signes de décompensation cardiaque. La cardiomégalie n'a cessé d'augmenter ces dernières années.

L'auscultation cardiaque révèle l'existence d'un souffle systolique apexien et parasternal gauche modéré.

L'E.C.G. montre une hypertrophie ventriculaire gauche avec bloc gauche incomplet et quelques extra-systoles ventriculaires. La fréquence du rythme sinusal est à 110/mn.

Les radiographies montrent une cardiomégalie globale importante et des signes de stase circulatoire pulmonaire.

L'examen clinique est négatif par ailleurs la pression artérielle est à 12 1/2 / 8.

Devant ce tableau d'insuffisance ventriculaire gauche ne reconnaissant aucune cause, il n'existe ni maladie hypertensive ni maladie coronarienne ; devant la localisation parasternale gauche basse du souffle systolique et sachant que celui-ci existait avant même les premiers signes d'insuffisance cardiaque amenant à consulter, l'hypothèse diagnostique d'une myocardiopathie obstructive est retenue.

Après traitement de la décompensation cardiaque la fréquence reste rapide à 110/mn. malgré les digitaliques. Ceux-ci étant poursuivis (1 amp. Cedilanide*/jour) on prescrit le propranolol à la dose de 40 mg. par 24 h.

Deux heures après la prise de 20 mg de propranolol le malade se plaint de malaise général et de sueurs profuses. La fréquence cardiaque s'est ralentie à 70/mn., la pression artérielle est à 12/5. Cet incident est sans suite et n'oblige pas à interrompre le traitement.

La posologie est diminuée à 20 mg par 24 h. puis remise à 40 mg par 24 h. deux jours après. Malgré cette dose très réduite, le malade accuse les mêmes malaises au début puis ceux-ci disparaissent. Pendant six jours la fréquence cardiaque est ralentie à 80/mn. La pression artérielle marque une chute à 10 1/2 / 5 sans entraîner de troubles.

Le huitième jour de traitement une dyspnée apparemment sine materia survient dans la journée. Le tracé électrique pratiqué le matin même est inchangé par rapport aux précédents. Le soir l'état du malade est préoccupant, il existe un collapsus cardio-vasculaire. L'évolution est suivie sur l'E.C.G. régulièrement. On assiste

à un élargissement progressif du bloc, les ondes ventriculaires deviennent monomorphes dans toutes les dérivations avec accès de tachycardie à 110/mn. Le malade décède malgré la réanimation médicale.

Conclusion :

Le propranolol a été indiqué pour deux raisons :

- tachycardie résistante aux digitaliques et
- cardiomyopathie obstructive évoquée sans qu'il soit possible de le vérifier.

On assiste à un ralentissement de la tachycardie, le produit étant associé aux digitaliques.

Le rôle du propranolol dans l'évolution fatale peut être discuté, le malade ayant présenté des malaises avec chute tensionnelle les jours précédents, mais la posologie était modérée. D'autre part il pouvait s'agir de l'évolution terminale de l'affection.

TACHYCARDIE SUPRA VENTRICULAIRE -

Observation N° 9 : Madame BAT... A. - 50 ans.

Admise pour crises de tachycardie paroxystique subintrantes type Bouveret qui surviennent depuis plusieurs jours. La cause favorisante étant un choc émotionnel (accident d'automobile) suivi de soucis et d'inquiétude permanente, son mari étant hospitalisé dans un état très grave.

Cette malade présente depuis une dizaine d'années des crises analogues, survenant soit spontanément soit après une émotion ou un effort, qu'elle avait l'habitude de faire céder par diverses manœuvres : Valsalva, antéflexion ou pression des globes oculaires.

A l'admission elle présente à l'E.C.G. une crise de tachycardie supra-ventriculaire à 200/mn. avec troubles de la repolarisation, s'accompagnant cliniquement de douleurs précordiales et de dyspnée.

La crise cède très rapidement, 30 minutes après l'administration de 2 comprimés de propranolol. L'E.C.G. enregistré à ce moment là montre un rythme sinusal à 80/mn. avec signes d'ischémie post-tachycardique, qui seront d'ailleurs transitoires.

Il n'a pas été possible d'observer plus longuement cette malade qui est repartie le lendemain. Toutefois les crises ne se sont pas reproduites durant les 24 h. qui ont suivi alors qu'elles étaient très fréquentes les jours précédents. Aucun effet secondaire imputable à la prise du produit n'a été relevé, le bilan biologique pratiqué était strictement normal.

Conclusion :

Le propranolol semble avoir permis de réduire une crise de tachycardie supra-ventriculaire type Bouveret. L'action du produit semble avoir prévenu la réapparition des crises, fréquentes avant le traitement.

Observation N° 12 - Madame MAZ ... E. - 51 ans.

Malade neurotonique qui présente des crises de tachycardie paroxystique typiques d'une maladie de Bouveret depuis 25 ans environ. Les crises, brèves au début, réagissant bien aux petits moyens et aux manœuvres classiques, par la suite elles augmentent en durée et en intensité accompagnées de douleurs retrosternales constrictives de type angineux, de dyspnée, d'état lipothymique frisant le collapsus. L'E.C.G. en crise de novembre 1963 montre un tracé de tachycardie supra-ventriculaire typique à 180/mn. Le tracé post-critique montre un rythme sinusal avec signes de lésion sous endocardique latérale. La malade est améliorée sous traitement : Ajmaline - Digitaliques.

Durant l'année 1966, les crises deviennent plus fréquentes et plus longues : plusieurs crises par semaine persistant durant plusieurs heures très souvent, alors qu'auparavant la malade ne ressentait qu'une ou deux crises par mois assez brèves. Les accès tachycardiques ne répondent plus à la pression des globes oculaires et deviennent insensibles aux injections parentérales de Cédilanide* . L'E.C.G. intercritique révèle l'existence d'une extra-systolie auriculaire mais aucun signe de cardiopathie sous-jacente.

Traitée par le propranolol à la dose de 1 1/2 comprimé par jour, sur une expérience de trois mois, la malade n'a ressenti que trois crises brèves. Elle ne signale aucun effet secondaire. Devant l'effet salubre observé et la bonne tolérance du produit la thérapeutique est maintenue. Après trois mois encore, l'effet bénéfique est totalement confirmé. La malade est maintenant traitée depuis 17 mois avec le même bon résultat.

Conclusion :

Sous propranolol la survenue et la durée de crises de Bouveret, devenues rebelles aux traitements habituels, a été réduite. L'action prophylactique du produit s'exerce depuis 17 mois.

Observation N° 25 - Mme BOUR ... M. - 51 ans.

La malade est adressée en consultation externe pour crises tachycardiques à début et fin brusque, souvent déclenchées par l'effort, réagissant bien à certaines manœuvres : Valsava, pression des globes oculaires, etc... La fréquence des crises, accompagnées de dyspnée, précordialgies et scapulalgies serait de une par mois.

L'interrogatoire découvre des antécédents de maladie de Bouillaud et un long passé de palpitations chez cette malade neurotonique par ailleurs.

L'auscultation cardiaque montre un dédoublement du premier bruit et un éréthisme. Aucun signe de lésion valvulaire. La silhouette cardiaque est sensiblement normale à la radioscopie mais la crosse aortique est légèrement déroulée, aspect inhabituel chez une femme de cet âge.

L'E.C.G. montre des troubles de la repolarisation en DI, DII, VL, V₄ à V₈, plus marqués que ceux présentés sur les tracés précédents apportés par la malade. On note un aspect électrique de pré-excitation de Wolff - Parkinson - White du groupe B. La fréquence est à 75/mn.

L'hypothèse d'une insuffisance coronarienne surajoutée aux crises de Bouveret sur syndrome de W.P.W. est émise.

Le propranolol est prescrit à la dose de 1/2 comprimé matin et soir en recommandant d'augmenter les doses à 1 voire 2 comprimés en cas de survenue de crise rythmique.

La malade revient en consultation après quinze jours de traitement. Elle n'a présenté aucune crise tachycardique. L'examen ne révèle rien de nouveau. L'E.C.G. montre la persistance des troubles de la repolarisation et de l'aspect de W.P.W. La fréquence est ralentie à 60/mn.

Le traitement est actuellement poursuivi depuis 12 mois sans l'apparition d'aucune crise tachycardique. La malade ne signale aucune intolérance.

Conclusion :

Sous propranolol la fréquence des crises de Bouveret associées au syndrome de W.P.W. a été réduite. Le recul thérapeutique actuel est de 12 mois.

Observation N° 27 - M. LHU... R. - 67 ans.

Ce malade présente depuis plusieurs années des crises de tachycardie, typiques d'une maladie de Bouveret, qui se greffe de douleurs angineuses depuis 1960. Les accès de tachycardie supra-ventriculaire sont devenus plus fréquents durant l'année 1966 (2 crises par semaine en moyenne) tandis qu'un angor d'effort était apparu. Le traitement associant un digitalique et un sédatif n'enregistre pas de réel succès.

L'examen pratiqué à la consultation externe (28-2-1967) ne montre pas d'anomalies stéthacoustiques. Pression artérielle : 15/9. En scopie la silhouette cardiaque est normale, la crosse aortique est un peu déroulée ; cinétique normale. Le tracé électrique enregistré est banal : axe gauche, absence de signe d'ischémie, fréquence sinusale 60/mn. Un traitement associant un coronaro-dilatateur et le propranolol (60 mg/ j en 3 prises) est instauré.

Le malade est revu en mars, puis en avril, soit environ un mois et demi après le début du traitement. Aucune crise de tachycardie n'est apparue durant ce laps de temps mais le malade, ayant arrêté le propranolol depuis huit jours, éprouve de nouveau de petites gênes à l'effort mais moins douloureuses qu'auparavant. Le bilan cardio-vasculaire est identique, la fréquence sinusale, contrôlée sur l'E.C.G. est à 60/mn. P.A. = 11/6. Le même traitement est de nouveau recommandé, la posologie du propranolol étant diminuée à 40 mg/j.

La dernière visite est récente. Le malade a éprouvé une crise de tachycardie supra-ventriculaire spontanément régressive de brève durée, au mois de septembre. Ensuite deux crises de durée plus longue, en octobre puis en novembre, qui ont cédé à l'injection parentérale d'une ampoule de Cédilanide*. Aucune crise angineuse n'est survenue durant toute cette période. Le bilan clinique est identique; P.A. = 14/7. Le malade poursuit toujours le même traitement, la posologie étant augmentée à 60 mg de propranolol. Le recul thérapeutique actuel est de 11 mois. Aucune intolérance n'est signalée.

Conclusion :

Le traitement par le propranolol a permis de réduire la nombre de crises de tachycardie supra-ventriculaire fréquentes au moment de son indication. Trois crises seulement sont apparues sur une période de 11 mois, alors que la posologie avait été diminuée.

Observation N° 29 - M. BOUR... A. - 60 ans.

Ce malade présente depuis de nombreuses années des crises de tachycardie paroxystique de type Bouveret sur un fond d'éréthisme cardiaque. Depuis un an environ, la fréquence, l'intensité et la durée de ces crises se sont exagérées et l'une d'entre elles au mois d'avril 1967, résistant au traitement médicamenteux habituel a nécessité une hospitalisation et un choc électrique. Ces accès de tachycardie sont souvent déclenchés par des efforts, des travaux pénibles qui, d'une manière générale, entraînent facilement une gêne respiratoire et des palpitations. Il n'y a jamais eu de précordialgies constrictives.

Le malade est suivi à la consultation externe. Le 13 - 6 - 67 bilan cardio-vasculaire est satisfaisant, l'examen stéthoscopique ne révèle rien de particulier. P.A. = 16/9, en scopie : cœur étalé, aorte opaque et déroulée. L'E.C.G. montre alors un rythme sinusal entre 60-70/mn, avec signes d'ischémie en précordiales gauches, mais moins accusés que ceux présentés durant le séjour hospitalier. Depuis sa sortie le malade a présenté un nouvel accès tachycardique, au mois de mai, qui a duré une demi-heure environ. Le traitement digitalique est supprimé au profit du propranolol (60 mg/j.).

Le 27 - 6 - 67 le bilan et l'E.C.G. sont identiques, le patient n'a ressenti aucun trouble rythmique depuis la dernière consultation, seule la P.A. marque une légère baisse à 13/9 justifiant l'association d'un analeptique cardio-vasculaire mineur au propranolol poursuivi à la même posologie.

Le 8 - 8 - 67 aucune crise tachycardique n'est survenue depuis la dernière fois, sauf une impression de palpitations pendant une demi-heure, semblant correspondre à une extra-systolie. Le traitement est continué avec l'adjonction d'un coronaro-dilatateur.

La dernière visite est récente (23 - 11 - 67) et confirme la précédente. Le malade n'a ressenti aucune nouvelle crise tachycardique mais uniquement de brefs accès d'extra-systoles. Le tracé électrique montre un rythme sinusal à 50-55/mn. et la persistance des signes d'ischémie traduisant la cardiopathie artérielle sous-jacente. P.A. 17/10. Le recul thérapeutique actuel est de 8 mois, aucune intolérance n'est signalée et le traitement est poursuivi.

Conclusion :

Le traitement par le propranolol semble avoir prévenu les accès tachycardiques correspondant à une maladie de Bouveret sur une période de 8 mois.

Le produit ne paraît pas efficace dans la prévention des accès d'extra-systoles de courte durée qui surviennent depuis 7 mois environ. Aucune intolérance malgré une baisse tensionnelle contrôlée par la thérapeutique.

EXTRA SYSTOLES VENTRICULAIRES.

Observation N° 7 - M. THOM... F. - 63 ans.

Hospitalisé pour rhumatisme arthrosique.

L'examen clinique découvre par ailleurs une hypertension artérielle à 21/12 et l'existence de dyspnée d'effort et de palpitations.

L'E.C.G. découvre une hypertrophie ventriculaire gauche avec signes d'ischémie sous épicaudique latérale. Des extra systoles auriculaires polymorphes fréquentes et des extra-systoles ventriculaires. Le rythme sinusal est à 70/mn.

La radiographie pulmonaire montre une dilatation ventriculaire gauche et une crosse aortique déroulée, athéromateuse.

Le propranolol sera prescrit à la dose de 3 comprimés par 24 h. pendant 30 jours. La fréquence se ralentit à 50-60/mn. On note une nette atténuation de l'extra-systolie, l'aspect des tracés électriques restant identique par ailleurs. Le malade est amélioré fonctionnellement, ne ressentant plus ses palpitations comme auparavant.

Aucune intolérance n'a été signalée.

Conclusion :

Sous propranolol une nette atténuation de l'extra-systolie est notée. Aucun effet secondaire n'est à signaler.

Observation N° 22 - M. VIA... M. - 66 ans.

Vu en consultation début janvier 1967 à la suite d'un épisode dyspnéique accompagné de palpitations. Il s'agit d'une cardiopathie artérielle décompensée avec extra-systolie.

L'E.C.G. montre une tachycardie à 100/mn., des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche et des extra-systoles ventriculaires nombreuses.

La radioscopie confirme l'existence d'une dilatation ventriculaire gauche et montre une crosse aortique déroulée, athéromateuse. L'examen clinique est négatif par ailleurs, la pression artérielle est à 15/9.

Le malade est traité par digitaliques et procainamide. Il revient huit jours après, amélioré fonctionnellement au point de vue respiratoire, la dyspnée d'effort est diminuée. L'E.C.G. enregistre la même extra-systolie mais la fréquence s'est ralentie à 60/mn. La pression artérielle est à 15/8. Devant l'inquiétude du malade, les palpitations étant source d'angoisse et d'insomnie, l'hospitalisation est décidée.

La procainamide est abandonnée. Le propranolol est prescrit à la dose de 1 comprimé par 24 h. Le traitement durera 6 jours.

On n'enregistre aucune amélioration de l'extra-systolie qui demeure identique sur les différents tracés. La fréquence sinusale se ralentit à 50/mn. La pression artérielle durant la période d'observation est de 9 1/2 / 5. Cette baisse tensionnelle a été bien tolérée ainsi que la bradycardie.

Le malade quitte le service tranquilisé par son séjour hospitalier et sensiblement amélioré sur le plan fonctionnel.

Conclusion :

Dans le cas particulier, le propranolol n'a pas amélioré l'extra-systolie. Le traitement enregistre un échec et doit être interrompu à cause de l'hypotension.

Observation N° 30 - M. SCH... R. - 60 ans.

Ce malade , sous traitement anticoagulant et coronarodilatateur depuis un infarctus du myocarde en 1963 ayant récidivé en 1965, se plaint de douleurs précordiales spontanées, de courte durée, cédant à la Trinitrine, et de palpitations qui motivent l'indication thermale de Royat. Deux mois avant son départ en cure, lors d'une marche au froid, survient une crise de tachycardie irrégulière pendant une demi-heure environ, accompagnée de malaise général mais sans aucune douleur. Ce trouble du rythme cède sous Trinitrine et ajmaline (2 comprimés), mais se reproduit spontanément le lendemain, sans suite.

Durant la cure, surviennent successivement trois jours de suite, trois crises identiques cédant à la même thérapeutique. L'E.C.G. pratiqué alors en période intercritique montre des séquelles d'infarctus myocardique postérieur et latéral et un bloc incomplet gauche.

Le cinquième jour, les mêmes phénomènes se reproduisent et persistent malgré la procainamide prescrite à bonne dose. L'hospitalisation est acceptée par le malade.

A l'admission, l'examen électrique met en évidence une extra-systolie ventriculaire avec de très nombreux accès de tachycardie ventriculaire à 150/mn. Les signes de décompensation cardiaque sont patents, la pression artérielle accuse 10/6. Le cliché pulmonaire montrera une surcharge circulatoire importante.

Sous traitement associé : procainamide (16 comprimés/j.) et ajmaline (8 comprimés/j.), sous couvert des anticoagulants, le rythme sinusal à 80/mn est restauré dans les 24 heures. Malgré la poursuite des anti-arythmiques associés et l'instauration d'un traitement repolarisant (glucose - insuline - potassium et aspartate) les accès d'extra-systolie à 100 - 150/mn. se renouvellent au bout de huit jours, annoncés déjà sur les tracés successifs par la persistance de complexes ectopiques isolés relativement fréquents. L'état du malade est inquiétant, la pression artérielle chute de nouveau à 11/8 alors qu'elle s'était normalisée autour de 16/10 les jours précédents. Sous ajmaline 250 mg./j. par voie I.V. le rythme sinusal est de nouveau rétabli mais ne se maintient que trois jours durant malgré la poursuite du traitement.

Devant la récurrence des troubles le propranolol est prescrit 60 mg. per os/j., sous couvert des seuls anticoagulants, sans autre traitement antiarythmique. Pression artérielle : 13 1/2 / 8. Une heure après la prise de 20 mg de propranolol, le rythme sinusal se rétablit à 80/mn., on note la présence d'extra-systoles ventriculaires. La pression artérielle marque 16 1/2 / 11 mais baisse à 14 1/2 / 9 au bout de deux heures. Cette restauration se maintient les jours suivants; la fréquence se ralentit à 70/mn, les extra-systoles

disparaissent presque complètement. Le traitement par le propranolol est poursuivi pendant 10 jours : 60 mg. les trois premiers, puis 40mg seulement par la suite. La pression artérielle se maintient à 13/8 , après une chute à 11/6, sans aucun malaise, motivant la réduction de posologie et l'adjonction d'analeptiques cardiovasculaires mineurs. Les accès tachycardiques ne se reproduisent pas et le malade quitte le service avec un traitement d'entretien comprenant : propranolol 40 mg/j. et anticoagulants. Le rythme sinusal se maintient ainsi depuis 6 mois sans nouvelle récurrence tachycardique.

Conclusion :

Le propranolol per os à dose moyenne, 60 puis 40mg/j. permet la restauration stable du rythme sinusal, sans nouvelle rechute des crises tachycardiques dues aux extra-systoles ventriculaires. Son efficacité est ici remarquée en regard de l'échec relatif des thérapeutiques antiarythmiques précédentes : procainamide et ajmaline. La présence d'une baisse tensionnelle modérée asymptomatique est notée.

TACHYCARDIE VENTRICULAIRE -

Observation N° 21 - M. BRU... A. - 56 ans.

Admis pour O.A.P. Cet accident aigu survient chez un homme bronchiteux chronique récemment hospitalisé dans le service pour syndrome douloureux digestif atypique et fébrile ayant conduit à l'intervention chirurgicale pour appendicite méso-coeliaque.

L'examen d'entrée note un collapsus cardio-vasculaire dont le traitement est entrepris sans retard, un état de maigreur et d'atteinte prononcée de l'état général.

L'E.C.G. révèle des signes d'infarctus myocardique antéro-septal, avec bloc de branche gauche partiel. La fréquence est à 120/mn.

Le taux des transaminases (S.G.O.T.) confirme le diagnostic.

L'évolution sous traitement est suivie sur des tracés successifs. Le matin du cinquième jour d'évolution survient une tachycardie ventriculaire à 200/mn.

Ce trouble du rythme résistera à 5 chocs électriques : 2 chocs successifs dans la matinée et 3 chocs successifs le soir. Seul un ralentissement passager est observé.

L'état de collapsus persiste et s'aggrave. T.A. à 7 et 5 maxima.

L'injection lente d'une ampoule d'ajmaline est ensuite pratiquée sans plus de succès.

Une injection intra-veineuse très lente, en 4 minutes sous contrôle E.C.G., d'une ampoule de propranolol est alors pratiquée, en dernier recours. Elle est suivie de la restauration du rythme sinusal à 110/mn.

Malgré cette régularisation, l'état du malade s'aggrave et le décès survient la nuit suivante dans un tableau d'insuffisance cardiaque et respiratoire, malgré une surveillance et une réanimation médicale comportant corticoïdes et vasopresseurs.

Conclusion :

Le propranolol par voie parentérale a permis de réduire une tachycardie ventriculaire, compliquant un infarctus antéro-septal, ayant résisté aux thérapeutiques majeures. Le produit s'est révélé efficace mais, chez ce malade en grande décompensation (après 12 heures de tachycardie ventriculaire) n'a-t-il pas favorisé, en synergie avec l'ajmaline, la précipitation des troubles irréversibles : défaillance cardiovasculaire terminale.

TRAITEMENT DES TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE
PAR LE PROPRANOLOL

RESULTATS ET COMMENTAIRES

RESULTATS :

Flutter auriculaire -

4 malades hospitalisés ont été traités par voie orale.

Le traitement enregistre 3 restaurations du rythme sinusal (obs. 2, 11 et 13) après passage en arythmie complète, au bout de quatre heures (obs. 11), 24 heures (obs. 13), et 10 jours (obs.2) de traitement. La fréquence ventriculaire est ralentie autout de 50 - 60/mn dans ces 3 cas.

Chez le quatrième malade (obs. 5) le ralentissement de la fréquence avec passage en arythmie complète n'est obtenu qu'au 6ème jour du traitement. Le rythme sinusal ne sera pas restauré et l'on note la reprise du flutter après l'arrêt du traitement le 15ème jour.

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie Durée	Résultats	Effets secondaires
13	F	64	Valvulaire R.M. + R.A.	Flutter 2/1	120 mg 1j. 80 mg 11 j. 40 mg 34 j. <u>46 j.</u>	Restauration R.S. après A.C. en 24 heures.	Bradycardie 50-60/mn
2	M	70	Artérielle	Flutter 2/1	120 mg 2 j. 80 mg 12 j. 40 mg 8 j. <u>22 j.</u>	A.C. en 24 h. Restauration R.S. 10é j.	Bradycardie 50/mn
11	M	82	Artérielle + volet costal.	Flutter irrégulier	160 mg 1 j.	Restauration R.S. 4 heures.	Bradycardie 55/mn Décès.
5	M	45	C.P.C. + Silicose + Ethylisme	Flutter irrégulier	80 mg 15 j.	A.C. et ralentissement 6ème j.	Troubles digestifs.

TABLEAU I - Action du Propranolol sur le Flutter Auriculaire
(4 cas, classés par cardiopathies).

Le propranolol a été utilisé seul dans les 4 cas, les digitaliques ayant été arrêtés avant son emploi (obs. 2 et 11). Deux malades étaient en insuffisance cardiaque avant l'instauration du traitement (obs. 2 et 13), seul l'un d'eux fut digitalisé (obs. 2). Aucune aggravation ne survint, ni chez l'un, ni chez l'autre. Le traitement digitalique à visée bradycardisante fut instauré avant le propranolol.(obs. 11).

Les effets secondaires seront envisagés à la fin de ce chapitre, on note dans cette série l'apparition de troubles digestifs (obs. 5) et un décès par décompensation respiratoire imputable aux lésions thoraciques traumatiques associées au trouble du rythme (obs. 11). (Tableau N° I).

Fibrillation Auriculaire - Tachyarythmies -

16 malades dans cette série, traités par voie orale;
14 hospitalisés et 2 malades externes (obs 15 et 16).

Le traitement enregistre 4 restaurations du rythme sinusal après passage en A.C. lors de crises de tachyarythmie par fibrillation auriculaire d'installation récente (obs. 3, 15, 16, et 19) La régularisation intervient au bout de 4 heures (obs 15), 24 heures (obs. 3), 5 jours (obs. 19) et 9 jours (obs. 16) de traitement respectivement. La fréquence ventriculaire est ralentie aux alentours de 55 - 70/mn dans les 4 cas. Le propranolol fut employé seul les 4 fois, comme unique traitement antiarythmique, les digitaliques utilisés une seule fois, ont été arrêtés auparavant (obs. 15). Aucune intolérance n'est signalée. (Tableau II).

Chez 9 malades hospitalisés lors de tachyarythmies par fibrillation auriculaire le traitement par le propranolol permet de ralentir la fréquence ventriculaire et de la maintenir de façon stable entre 70 et 100/mn.

Le trouble du rythme était d'installation récente dans 8 cas (obs. 4, 6, 8, 17, 18, 26, 28 et 31) et ancienne une seule fois (obs. 14).

Ce résultat n'avait pas pu être obtenu par les digitaliques instaurés auparavant dans 3 cas (obs. 4, 17 et 18).

Une seule fois, (obs. 14), la tachyarythmie initiale par fibrillation auriculaire permanente était déjà ralentie à 80/mn par

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie Durée	Résultats	Effets Secondaires
19	F	72	Artérielle + H.T.A.	Tachyarythmie 180/mn récem- te depuis 24 h.	120 mg 2 j. 80 mg 1 j. 120 mg 2 j. 80 mg 17 j. 22 j.	Restauration R.S. après 5 Jours.	✓ P.A.
3	F	62	Hyperthyroïdie Antécédents de T.S.V. & F.A. paroxystique.	Tachyarythmie 180/mn récem- te.	120 mg 13 j.	Restauration R.S. en 24 h.	Bradycardie 55/mn
15	M	32	Essentielle, séquelles de myocardite in- fectieuse	Tachyarythmie 180/mn récente.	120 mg 1 j. 80 mg 8 j. 9 j.	Restauration R.S. en 4 h.	0
16	M	49	Essentielle	Tachyarythmie 120/mn depuis 15 j. en- viron.	80 mg 9 j.	Restauration R.S. après 9 j.	0

TABLEAU II - Action du Propranolol sur la Fibrillation
Auriculaire Paroxystique. (4 cas de restauration du
Rythme sinusal, classés par cardiopathies).

les digitaliques lors de la prescription de propranolol. Celui-ci associé à la digitaline, permet de ralentir encore plus la fréquence à 50-55/mn. sans autre effet sur les F.A.

Le propranolol fut utilisé seul par voie orale dans tous les cas sauf 2 (obs. 14 et 26) où la digitaline X et V gouttes par jour respectivement fut associée.

Deux intolérances ont été notées (obs. 18 et 26). Il s'agit de baisses tensionnelles, motivant l'arrêt du traitement dans un cas (obs. 26). Un décès survint dans les suites du traitement (obs. 17) chez une malade grave : S.E.P. à sa phase terminale. Le rôle du produit dans la survenue de ces accidents est envisagé par ailleurs.

Un seul cas de fibrillation auriculaire lente à 90/mn d'installation récente, a été traité par le propranolol (obs. 20). Un ralentissement à 60/mn est d'abord obtenu par les digitaliques, le produit utilisé seul per os, ne faisant qu'accentuer encore plus la bradycardie à 50-55/mn. La survenue d'une crise d'asthme après 2 jours de traitement hospitalier oblige à le suspendre.

Deux échecs enfin sur des tachyarythmies par fibrillations auriculaires d'installation récente (obs. 10 et 24).

- obs. 10 : la tachyarythmie à 150-160/mn, avec phases d'accélération paroxystiques, non contrôlée par la digitaline qui est arrêtée, est ralentie à 100-120/mn par le propranolol. Cette freination à un taux en général élevé se révèle essentiellement instable, présentant des phases de bradycardie à 45/mn lorsque la posologie est augmentée de 60 à 80 mg/j.
- obs. 24 : le propranolol (120 mg/j.) associé aux digitaliques (Cedilanide* 2 ampoules/j.) permet de ralentir à 60-80/mn la tachyarythmie à 150-190/mn, sans entraîner de régularisation ni prévenir la survenue de crises d'accélération paroxystiques, ceci pendant un traitement de longue durée ; 42 jours, à la même posologie de 120 mg/j.

Chez ces deux malades hospitalisés, présentant des troubles très instables, le propranolol, malgré une certaine freination, n'a pas permis de contrôler la fréquence à un taux acceptable de façon constante. Ces deux cas sont donc considérés comme échecs du traitement pour ces raisons.

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie durée	Résultat	Effets secondaires
14	F	39	Valvulaire RM + IM	F.A. permanente très rapide ralentie à 80/mn par digitaliques.	80mg 4 j. + digitaline X gouttes.	Ralentissement 50-55 mn	Bradycardie 50-55, mn
18	M	37	Valvulaire RM + IM	FA 100-150/mn non influencée par digitaliques.	80 mg 8 j.	Ralentissement 60-80/mn	Hypotension
20	F	30	Valvulaire IM + IA	FA lente 90/mn ralentie par digitaliques	80 mg 2 j.	Ralentissement 50-55 mn	Asthme Bradycardie 50-55/mn
4	F	59	Artérielle + Obésité	FA 140/mn ralentie à 100/mn digit.	80 mg/10 j.	Ralentissement 70/mn	0
6	M	64	Artérielle	FA 100-150/mn	120 mg 2 j. 80 mg 18 j.	Ralentissement 70-90/mn	↓ P.A.
10	M	80	Artérielle	FA 150/mn. avec crises paroxystiques	80 mg 2 j. 60 mg 1 j.	Echec Ralentissement instable	Bradycardie 45/mn.
26	M	62	Artérielle + diabète + tuberculose.	FA 180/mn.	60 mg 4 j. + digitaline V gouttes	Ralentissement 90-100/mn.	Hypotension
28	M	59	Artérielle	FA 140-180/ mn.	60 mg 2 j. 40 mg 2 j. 60 mg 51 j.	Ralentissement 80-90/mn.	↓ P.A.
31	M	57	Artérielle + Obésité	FA 130-150/ mn.	60 mg 15 j.	Ralentissement 80-100/mn.	↓ P.A.
8	M	20	Coarctation Aor. opérée + chorée + toxoplasmose	FA 150/mn.	120 mg 3 j.	Ralentissement 90/mn.	0
24	M	40	Essentielle	FA 150-190/ mn.	120 mg 42 j. + Cédilanide* 2 amp.	Echec Crises paroxys- tiques.	0
17	F	57	S.E.P.	FA 130-150/ mn	60 mg 1 j.	Ralentissement 80-90/mn	Décès

TABLEAU III - Action du Propranolol sur la Fibrillation Auriculaire.
(12 cas classés par cardiopathies).

Traitement Préventif par le propranolol.

1° - Prévention des rechutes en F.A. après obtention du rythme sinusal :

Sur les 20 cas de flutter et fibrillation au total, le propranolol fut indiqué 5 fois, à la dose de 40 mg/j. per os, pour consolider la régularisation et prévenir la rechute en arythmie complète :

- 1 fois après restauration du R.S. par choc électrique (obs. 8),
- 3 fois après restauration du R.S. par le propranolol (obs. 2, 13, 16)
- 1 fois après restauration spontanée du R.S. (obs. 24).

Le traitement enregistre 2 échecs dans cette série. La rechute en fibrillation auriculaire intervient au bout de 2 mois (obs. 24) seul cas où le produit fut associé aux digitaliques, et après 9 mois (obs. 13) de traitement à visée prophylactique.

Les trois malades restants sont encore traités à ce titre. Le rythme sinusal se maintient et le recul thérapeutique actuel est respectivement de 15 mois 1/2 (obs. 16), 18 mois (obs. 8), 19 mois (obs. 2). Aucune intolérance au produit, utilisé en traitement de longue durée, n'a été enregistrée dans cette série.

(Tableau IV)

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du rythme initial	Obtention du R. S.	Résultat
13	F	64	Valvulaire RM+ RA.	Flutter 2/1	Propranolol 24 h.	Rechute F.A. 9 mois
2	M	70	Artérielle	Flutter 2/1	Propranolol 10 j.	R. S. = 19 mois
8	M	20	Coarctation opérée, etc.	F.A. 150/mn	Choc électrique	R. S. = 18 mois
16	M	49	Essentielle	F.A. 120/mn	Propranolol 9 j.	R. S. = 15 1/2 mois
24	M	40	Essentielle	F.A. 150-190/mn	Spontané	Rechute F.A. 2 mois.

TABLEAU IV - Action du Propranolol sur la consolidation du rythme sinusal (5 cas, classés par cardiopathie).

2° - Prévention des accès de tachyarythmie lors de F.A. permanente.

Un seul cas illustre cette éventualité (obs. 28). L'amélioration obtenue durant l'hospitalisation, (ralentissement stable de la fréquence à 80-90/mn par le propranolol après une crise de tachyarythmie à 140-150/mn), se maintient pendant un mois et demi grâce au traitement d'entretien : 40 mg/j. Au bout de ce délai une nouvelle crise de tachyarythmie survient dans un contexte clinique évoquant une péricardite et le propranolol est arrêté. Aucun effet secondaire au traitement lui-même n'a été relevé.

Préparation au Choc électrique externe.

2 malades seulement ont bénéficié du propranolol avant régularisation de leur fibrillation auriculaire. Le produit, 120 mg/j. fut arrêté 48 heures avant le choc (obs. 8) et à 60 mg/j arrêté 24 heures avant (obs. 31). Le matériel est trop mince pour permettre la mise en évidence de constatations valables. Dans les deux cas, le choc fut facile, tout au plus a-t-on pu remarquer la rareté des complexes ectopiques, surtout chez un malade (obs. 31), à la phase qui suit le choc où l'on constate une hyperexcitabilité habituelle.

Tachycardie Sinusale.

3 malades hospitalisés ont été traités par la voie orale (obs. 1, 10 et 23).

- Obs. 1 - Chez une malade porteuse d'une sténose mitrale avec hyperthyroïdie, une tachycardie sinusale à 120/mn, qui n'avait pu être influencée par les digitaliques prescrits auparavant, est ralentie de façon stable par le propranolol seul: 60 mg/j, durant les 29 jours de son hospitalisation.
- Obs. 10 - Une crise de tachycardie sinusale à 150/mn, survenant sur une cardiopathie artérielle, est ralentie à 48-50/mn par le propranolol seul durant un séjour hospitalier de 4 jours.
- Obs. 23 - Ce malade présentait une tachycardie sinusale à 110/mn, non influencée par les digitaliques. Le propranolol à doses modérées, 60 puis 40 mg., associé aux digitaliques : Cédilanide* 1 ampoule/j., parvint à ralentir la fréquence à 70-80/mn durant les huit jours de traitement. Chez ce malade suspect de C.M.O. des malaises transitoires survinrent ainsi qu'une baisse tensionnelle. Il devait décéder dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire.

Chez ces 3 malades porteurs de cardiopathies organiques le propranolol a permis de ralentir la tachycardie sinusale.

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie Durée	Résultats	Effets secondaires
1	F	65	Valvulaire RM + hyperthyroïdie	TS 120/mn. non influencée par digitaliques	60 mg 29 j.	Ralentissement 80/mn	0
10	M	80	Artérielle	TS 150/mn + E. S. V.	120 mg 1 j. 80 mg 1 j. 60 mg 2 j.	Ralentissement 48-50/mn	Bradycardie 45/mn.
23	M	54	C.M.O.	TS 110/mn non influencée par digitaliques	60 mg 2 j. 40 mg 6 j. + Cédilanide *	Ralentissement 70-80/mn	Malaises ✓ PA Décès

TABLEAU V - Action du Propranolol sur la Tachycardie Sinusale.
(3 cas classés par cardiopathie).

Tachycardie Supra-Ventriculaire.

Chez une malade hospitalisée (obs. 9) une crise de T.S.V. paroxystique à 200/mn a été traitée par la voie orale : 80mg pendant 24 heures. Le rythme sinusal à 80/mn a été restauré et aucune autre crise n'est survenue dans les 24 heures qui ont suivi alors qu'elles récidivaient à une fréquence remarquable les jours précédant le traitement.

Il n'a pas été possible d'observer cette malade plus longuement.

4 malades externes ont été traités dans un but préventif (obs. 12, 25, 27 et 29).

- Obs. 12 - Crises de T.S.V. fréquentes (plusieurs crises par semaine) rebelles aux digitaliques.
- Obs. 25 - Crises de T.S.V. survenant à la fréquence d'une crise par mois, avec cardiographique de W.P.W. sur une cardiopathie artérielle.
- Obs. 27 - Crises de T.S.V. fréquentes (2 par semaine) associées à un angor d'effort.
- Obs. 29 - Crises fréquentes devenues résistantes aux traitements habituels associées à une cardiopathie artérielle.

Dans les quatre cas, le Propranolol per os, à la dose de 60 mg/j. (3 cas) et 40 mg/j. (1 cas) permet de réduire l'incidence et la fréquence des crises. Sur une période de trois mois, par exemple, 3 crises de brève durée survinrent chez la première malade (obs. 12); aucune crise nouvelle chez le dernier malade sur une période de 5 mois (obs. 29).

Le recul thérapeutique actuel est de 17 mois (obs. 12), 12 mois (obs. 25), 11 mois (obs. 27) et 8 mois (obs. 29). L'effet positif du produit à long terme semble se confirmer dans cette indication. Aucune intolérance n'est signalée sauf une baisse tensionnelle n'ayant entraîné aucun trouble (obs. 29).

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie Durée	Résultat	Effets secondaires
9	F	50	Essentielle	T.S.V. paroxystique 200/mn	80 mg 24 h.	Restauration R.S. aucune récidive dans les 24 h.	0
12	F	51	Essentielle	T.S.V. fréquentes, rebelles aux digitaliques.	60 mg 15 mois	Bon résultat 17 mois 3 crises brèves	0
25	F	51	Artérielle	T.S.V. et W.P.W.	40 mg 10 mois	Bon résultat 12 mois 0 crise.	0
27	M	67	Artérielle	T.S.V. fréquentes.	60 mg 9 mois 40 mg.	Bon résultat 11 mois 3 crises.	0
29	M	60	Artérielle	T.S.V. fréquentes, rebelles aux digitaliques.	60mg/j 5 mois.	Bon résultat 8 mois 0 crise.	✓ T.A. Bradycardie 50-55/mn.

TABLEAU VI - Action du Propranolol sur les Crises de Tachycardie supra-ventriculaire (5 cas, classés par cardiopathie).

Extra-Systolie Ventriculaire.

4 malades hospitalisés et un malade externe ont été traités par la voie orale (obs. 7, 10, 22, 29 et 30).

Deux fois (obs. 7 et 30) le traitement enregistre un bon résultat : diminution nette du nombre de complexes ectopiques sur les tracés électriques et amélioration clinique franche, les quelques extra-systoles subsistantes étant devenues asymptomatiques. Le deuxième cas (obs. 30) est très démonstratif à ce propos. Après échecs successifs de la procainamide et de l'ajmaline, le propranolol à faible posologie, permet d'abolir les crises extrasystoliques à 150/mn très fréquentes et de restaurer le rythme sinusal de façon stable à 70/mn. Les extra-systoles ont presque complètement disparu des tracés et l'amélioration se maintient depuis 6 mois avec un traitement d'entretien.

Les trois autres cas (obs. 10, 22 et 29) sont des échecs au traitement. Chez le premier malade (obs. 10) les extra-systoles accompagnaient deux épisodes tachycardiques : tachycardie sinusale et F.A. paroxystique, déjà envisagés. Par deux fois, le traitement par le propranolol n'a eu aucune influence sur l'extra-systolie. Il en fut de même chez l'autre malade (obs. 22) qui se trouva amélioré subjectivement, mais le traitement dut être interrompu lorsque survint une baisse tensionnelle notable. Chez le troisième malade (obs. 29) le traitement enregistre un bon résultat sur 7 mois dans la prévention des crises de T.S.V. mais n'empêche pas la survenue d'accès extra-systoliques de durée brève.

Des effets secondaires ont été notés dans cette série : Deux baisses tensionnelles (obs. 22 et 29).

Cas	Sexe	Age	Cardiopathie	Trouble du Rythme	Posologie Durée	Résultat	Effet Secondaire
7	M	63	Artérielle + H.T.A.	E.S.V. + E.S. auricu- laires.	120 mg 30 j.	Bon	0
10	M	80	Artérielle	E.S.V. + T.S. F.A. parox.	120 et 60mg	Nul	0
22	M	66	Artérielle	E.S.V. non in- fluencées par la procaina - mide.	40 mg 6 j.	Nul	✓ T.A.
29	M	60	Artérielle	accès E.S.V. de brève durée	60 mg 7 mois	Nul	✓ T.A.
30	M	60	Artérielle antécédents infarctus	E.S.V. avec crises paroxys- miques rebelles à la procaina- mide et ajma- line.	60 mg & 40 mg 10 j. 40 mg 6 mois	Bon	0

TABLEAU VII - Action du propranolol sur l'Extra Systolie Ventriculaire.

Tachycardie Ventriculaire.

Un seul malade (obs. 21). Le seul cas où le produit fut utilisé par la voie I.V. à la dose de 5 mg. Le propranolol permet de restaurer le rythme sinusal alors que les thérapeutiques majeures avaient échoué successivement (5 chocs électriques externes puis ajmaline I.V.). Sur ce terrain défavorable : infarctus myocardique récent après 12 heures de tachycardie ventriculaire, où le propranolol fut utilisé en dernier recours, il n'est pas possible de corriger la défaillance cardio-vasculaire malgré la régularisation de dernière limite et le malade décède dans les suites du traitement.

Effets Secondaires.

Aucun des 31 malades traités n'a présenté d'anomalie biologique, imputable au produit, qui ne puisse avoir été décelée à l'occasion des divers examens paracliniques pratiqués. Le propranolol, utilisé chez un diabétique (obs. 26), n'a pas entraîné de modifications de la glycémie comme il a été signalé par ailleurs.

Les effets secondaires attribués au traitement ont été soigneusement relevés en fonction de l'expérience acquise par l'étude des travaux antérieurs sur le sujet. Nous les avons classés de la façon suivante :

- Incidents : effets secondaires transitoires, imputables au produit, sans conséquence clinique pathologique.
- Accidents : effets secondaires imputables au produit ayant un caractère clinique de gravité.
- Décès : survenus lors du traitement ou dans ses suites immédiates.

Les Incidents :

- Troubles digestifs transitoires, à type de diarrhée et vomissements spontanément régressifs et curables n'obligeant pas d'interrompre le traitement, une fois (obs. 5).
- Malaise général accompagné de sueurs profuses : une fois (obs. 23) où ces troubles survinrent à plusieurs reprises malgré des posologies faibles (60-40 mg) fractionnées en prises de 20 et même 10 mg.
- Bradycardie entre 45 et 55/mn bien tolérée : 10 fois (obs. 2, 11, 13, 3, 10, 10, 14, 20, 22 et 29).
- Baisse tensionnelle bien tolérée : 8 fois (obs. 6, 19, 28, 31, 23, 22, 29 et 30). La baisse moyenne observée sur la maxima fut de 4 cm Hg et sur la minima 3 cm Hg environ.

Les Accidents :

- Crise d'Asthme : 1 fois (obs. 20) chez une asthmatique méconnue.
- Hypotension : 2 fois (obs. 18 et 26).

Hypotension transitoire à 10 1/2-6 1/2 (P.A. normale 13/7) ayant entraîné des troubles orthostatiques avec état lipothymique (obs.18)
Hypotension à 7/5 (P.A. normale : 12/9) ayant nécessité une réanimation médicale par l'aramine (obs. 26).

- Décompensation cardio-vasculaire : 2 fois (obs. 23 et 21).
- obs. 23 : accident terminal après une crise dyspnéique sine materia prolongée survenant chez un malade suspecté d'être porteur d'une C.M.O.
- obs. 21 : accident terminal survenant après 12 heures de tachycardie ventriculaire entretenant un collapsus vasculaire chez un malade porteur d'un infarctus récent. Seul cas d'utilisation parentérale du produit.

Citons les cas où les troubles ont nécessité l'arrêt du propranolol :

- 2 fois pour hypotension (obs. 22 et 26),
Baisse tensionnelle simple (obs. 22) ayant motivé l'arrêt du traitement qui s'avérait être inefficace.
Hypotension ayant nécessité un traitement vasopresseur (obs. 26).
- 1 fois pour crise d'asthme (obs. 20).

Les Décès :

4 cas sont envisagés (obs. 11, 17, 23 et 21).

- obs. 11 : Le décès est intervenu plus de 12 heures après l'ingestion du dernier comprimé de propranolol associé aux digitaliques. Il n'y eut ni collapsus tensionnel ni défaillance cardiaque mais uniquement des troubles respiratoires imputables aux lésions thoraciques, d'origine traumatique, associées (volet costal), d'une gravité particulière chez cet homme âgé (82 ans).

- obs. 17 : Le décès survient, là encore, plusieurs heures après la dernière prise du produit associé aux digitaliques, dans un tableau de troubles respiratoires d'origine centrale vraisemblablement, sans aucun signe de défaillance cardio-vasculaire. Chez cette malade quadriplégique il est permis de se demander s'il ne s'agissait pas de la phase terminale de l'affection (S.E.P.) qui évoluait déjà depuis une trentaine d'années.

- obs. 23 : Chez ce malade, suspect de C.M.O., le décès survient après un épisode prolongé de dyspnée apparemment sine materia dans un tableau de collapsus cardio-vasculaire, résistant aux thérapeutiques de réanimation, tandis que le tracé électrique enregistre des ondes monomorphes plus ou moins régulières, sans accès tachycardique, témoignant pour le moins de troubles graves de conduction. L'issue fatale a été précédée, les jours avant, par des malaises transitoires avec sueurs profuses survenant après les prises de propranolol (20 ou même 10 gr. par prise). Une baisse tensionnelle transitoire (12 1/2 - 8 à 10 1/2 - 5) était également apparue. Il est difficile d'assigner le rôle du produit dans ce cas, d'une part les posologies étaient modérées (60 mg puis 40 mg/j.) en association avec les digitaliques, et d'autre part, il pouvait s'agir là, également, de la phase terminale de la cardiopathie suspectée (C.M.O.).

- obs. 21 : Chez ce malade, présentant un infarctus myocardique récent, une tachycardie ventriculaire résistante à 5 chocs électriques externes puis à une injection d'ajmaline est régularisée en rythme sinusal par le propranolol I.V.. Malgré cette réduction la défaillance cardio-vasculaire n'a pas été influencée et une altération des complexes se produit, marquée surtout par un élargissement progressif. Le décès survient environ 20 heures après la restauration. L'action dépressive du produit, potentialisée dans ce cas par les effets de l'ajmaline semble être en partie responsable de l'issue fatale. Il faut noter toutefois que l'essai du propranolol n'a été tenté qu'en dernier ressort chez ce malade en grande décompensation.

COMMENTAIRES :

Modalités d'Utilisation et d'Action générale :

1°) Posologie :

Les doses utilisées dans cette étude ont été modérées la posologie journalière n'ayant jamais dépassé 120 mg., en règle générale, limite supérieure qu'il nous a semblé inutile de franchir, même pour un traitement d'attaque. Un malade (obs. 11) reçut 160 mg. dans les 24 heures. C'est le seul cas où nous avons été amené à utiliser de fortes doses. Le décès survenu le lendemain des suites de troubles respiratoires d'origine traumatique, est une pure coïncidence car le propranolol, même à la posologie indiquée, n'a pas été retenu en tant que facteur ayant favorisé l'issue fatale.

Les doses efficaces sont évidemment variables d'un cas à l'autre lors du traitement des divers troubles du rythme cardiaque. Nous estimons actuellement que les posologies suivantes peuvent être considérées comme étant suffisantes :

- 80 à 120 mg./j. pour les traitements d'attaque.
- 40 à 60 mg./j. pour la poursuite du traitement.

La posologie quotidienne sera fractionnée en 2 ou 3 prises dans tous les cas, l'administration sera progressive afin de s'assurer des réactions du patient vis à vis de la drogue. Enfin, les malades en insuffisance cardiaque seront digitalisés, cette condition étant généralement admise comme un impératif à l'utilisation du propranolol dans ces cas là.

2°) Délai d'Action :

Le délai d'action du produit est en général court. Il peut au mieux être apprécié lors de tachycardies à rythme stable, permanentes depuis plusieurs jours : T.S., F.A. à fréquence rapide, Flutter et parfois crises de T.S.V. de durée suffisante.

Par voie orale le délai d'action efficace (afin d'obtenir un ralentissement valable) est de 24 heures en moyenne, comme nous avons pu l'observer dans la grande majorité des F.A. à cadence rapide par exemple. Parfois ce délai est plus bref, ramené à quelques heures (obs. 11, 15, 19, 23, 9 et 30). Par exemple : lors d'une crise de tachyarythmie évoluant depuis 48 heures environ, la prise de 40 mg. de propranolol restaure le rythme sinusal à 70/mn. en l'espace de 4 heures (obs. 15). Une seule fois, par contre, avons-nous remarqué un délai d'action retardé (obs. 5). En effet, lors d'un flutter irrégulier l'effet bradycardisant a été long à s'instaurer, le ralentissement de fréquence n'étant obtenu qu'au bout du sixième jour de traitement, à raison de 80 mg./j., lors du passage en arythmie complète.

Il en est tout autrement lorsque le produit est employé par la voie parentérale. Lors du seul cas dans notre étude (obs. 21) l'effet du produit intervint dès la fin de l'injection intra-veineuse lente (4 minutes) de 5 mg.

Le délai d'action relativement rapide par la voie orale associé à l'efficacité de la drogue peut être à l'origine d'effets thérapeutiques indésirables : grande bradycardie, chute tensionnelle. Le risque majeur est l'aggravation d'une insuffisance cardiaque non corrigée ou méconnue. Aussi est-il préférable de s'abstenir de doses de charge lors d'un traitement d'attaque, et d'administrer alors des posologies modérées qui seront augmentées ensuite si le cas l'exige, mais seulement après avoir pu observer la susceptibilité du malade vis à vis du produit.

3°) Durée de l'Efficacité :

L'efficacité du produit est durable tout au long de son administration lorsqu'il s'avère actif sur le trouble du rythme considéré. Nous n'avons jamais remarqué, pour notre part, l'installation de phénomènes d'accoutumance suggérés par BESTERMAN (52). Nous n'avons jamais été amenés à augmenter la posologie de façon progressive au fur et à mesure de la poursuite d'un traitement par exemple. De même, lors de traitements au long cours (sur des périodes dépassant une année par exemple) nous n'avons jamais été contraints d'augmenter les doses lorsque le propranolol s'avérait efficace aux posologies prescrites initialement : 40 ou 60 mg./j. . Chez les 11 malades ayant justifié d'un traitement de longue durée (maintien du R.S., T.S.V. E.S.V.) nous n'avons jamais été amenés à augmenter la posologie.

Deux fois seulement, l'arrêt du médicament a entraîné la reprise du trouble rythmique (obs. 5 et 27).

- obs. 5 : reprise d'un flutter 2/1 après arrêt volontaire ;
- obs. 27 : l'arrêt par inadvertance entraîne de nouveau une gêne précordiale due aux crises tachycardiques (T.S.V.) qui sont moins nettes, il est vrai, qu'avant tout traitement par le propranolol.

La reprise des troubles coïncide avec une diminution de posologie dans 3 cas seulement :

- obs. 10 et 28 : accélération de fréquence de la F.A.
- obs. 27 : survenue de crises de tachycardie de Bouveret.

L'augmentation des doses à la posologie primitive permet, de nouveau, de contrôler la fréquence et le trouble du rythme chez ces trois malades.

Ces dernières constatations soulignent l'efficacité du propranolol et remplacent, dans une certaine mesure, une épreuve placebo.

Appréciation des Résultats dans les différents Troubles du Rythme.

Les résultats thérapeutiques obtenus dans notre étude sur l'effet du propranolol dans le traitement des troubles du rythme cardiaque soulèvent certains commentaires en regard des travaux publiés antérieurement.

Fibrillation et Flutter Auriculaire :

1°) Ralentissement de fréquence :

L'obtention d'un ralentissement de la fréquence ventriculaire est le seul effet pratiquement constant du propranolol dans le traitement du flutter et de la fibrillation auriculaire à cadence rapide.

Nous avons observé un ralentissement significatif par rapport à la fréquence initiale chez les 16 malades traités. (Nous éliminons de la série les 4 cas régularisés dans un délai de 24 heures : obs. 11, 13, 3 et 15).

En plus de son effet bradycardisant, le propranolol permet de maintenir le ralentissement de fréquence de façon stable sur des périodes variables, 24 heures (obs. 17) à 55 jours (obs. 28), chez 11 de ces malades en fibrillation à cadence rapide, chez 1 malade en fibrillation lente (obs. 20) et dans 2 cas de flutter (obs. 2 et 5), l'un dégradé en F.A. en 24 heures et l'autre après 6 jours de traitement.

- La tachyarythmie était initialement résistante aux digitaliques dans 2 cas (obs. 17 et 18).
- Les digitaliques avaient permis de ralentir la fréquence, sans la contrôler de façon absolue, avant la prescription du produit dans un seul cas (obs. 4) .
- Les digitaliques étaient associés au propranolol 1 seule fois (obs. 26).

Malgré un certain degré de freination le propranolol ne permet pas de maintenir le ralentissement obtenu initialement 2 fois seulement (obs. 10 et 24). Ainsi, dans notre série, le produit enregistre donc deux échecs, et ceci malgré l'association de digitale chez l'un de ces malades (obs. 24).

Le propranolol a donc permis de ralentir et de contrôler la fréquence ventriculaire de malades en fibrillation auriculaire dans une forte proportion de cas, en dehors même de toute digitalisation. Ce résultat thérapeutique est intéressant à plusieurs égards :

- L'effet bradycardisant, obtenu le plus souvent dans un délai assez bref, rend possible le diagnostic différentiel de tachycardies aux alentours de 150/mn., sans ondes auriculaires identifiables.
- Le produit permet de contrôler la fréquence ventriculaire de malades en arythmie complète résistants ou intolérants aux digitaliques. Il est d'ailleurs possible d'associer digitaliques et propranolol, ainsi que l'ont déjà préconisé de nombreux auteurs. La posologie des digitaliques sera alors réduite de moitié au moins pour éviter une éventuelle potentialisation des effets avec le propranolol et aussi afin de permettre l'avantage de doses tolérables selon les cas. Cette association thérapeutique s'avère extrêmement précieuse pour le clinicien, permettant le plus souvent un meilleur contrôle de la fréquence et un ralentissement plus accusé et plus fidèle que celui obtenu par les digitaliques seuls. Pour notre part, nous avons été amenés à utiliser ce traitement une seule fois (obs. 14).

Le propranolol paraît devoir être un agent thérapeutique de relai intéressant dans le traitement des fibrillations auriculaires à fréquence rapide réfractaires aux digitaliques.

De nombreux auteurs, déjà cités, ont observé que l'effet chronotrope négatif du propranolol s'opérait par augmentation du bloc auriculo ventriculaire fonctionnel, réalisant ainsi un retard à la conduction. S'il n'est pas question de contester cette hypothèse qui paraît la plus vraisemblable nous n'avons pas, pour notre part, constaté d'élargissement significatif de l'espace PR.

2°) Restauration du rythme sinusal :

Le propranolol n'entraînerait pas de restauration en rythme sinusal de fibrillations et flutters auriculaires dans un nombre de cas significatif sur un plan statistique. Nous relevons dans la littérature 10 cas de restauration seulement sur 181 malades traités. Dans ces conditions la plupart des auteurs s'accordent à penser que le propranolol n'a qu'un intérêt très restreint en vue d'obtenir une régularisation.

Une seule publication (58) fait état d'un résultat intéressant : 3 cas de F.A. récente restaurés sur 30 malades traités. L'auteur n'a toutefois pas pris ces succès en considération étant donné les résultats négatifs publiés antérieurement.

Pour notre part, nous avons enregistré 7 cas de restauration sur nos 20 malades traités.

Ce résultat nous a d'autant plus surpris que seule la voie orale a été employée chez nos malades, alors que chez d'autres auteurs la voie parentérale a été utilisée fréquemment. Les traitements digitaliques qui avaient été essayés dans plusieurs cas (obs. 2, 11 et 15) avaient été arrêtés avant la prescription du propranolol. D'autre part dans deux de nos cas de flutter (obs. 2 et 11) la digitalisation n'avait pas permis, non seulement une restauration, mais même une dégradation en arythmie complète avant l'administration du propranolol. On peut se demander, malgré tout, si l'on ne doit pas retenir l'imprégnation digitalique préalable dans ces cas là.

Bien que nous ayons un nombre de restaurations important dans notre série par rapport au nombre de malades traités, ces chiffres n'ont sans doute pas de valeur sur le plan statistique. D'autre part, on pourrait supposer qu'il s'agissait d'une série de crises paroxystiques qui auraient pu évoluer spontanément. Nous ne pouvons que faire état de nos constatations en faisant remarquer toutefois :

- que chez nos malades le trouble du rythme évoluait depuis plusieurs jours déjà et avait résisté aux autres thérapeutiques dans certains cas avant la prescription du propranolol;
- d'autre part, la restauration du rythme sinusal sous l'effet du produit est intervenue après un délai de quelques heures dans

certains cas (obs. 11 et 15) ou de quelques jours dans d'autres cas (obs. 2, 16 et 19) ce qui peut faire penser que l'efficacité du produit peut parfois être longue à s'instaurer en vue d'une régularisation.

Etant donné que la proportion des cas de restauration du rythme sinusal est relativement faible et qu'elle se révélerait encore moins importante vraisemblablement après l'étude d'une série plus longue, et puisque dans certains cas la régularisation a été longue à obtenir, il n'est pas question que le propranolol, dans l'état de nos connaissances, puisse supplanter le choc électrique externe qui demeure le traitement de choix d'une réduction.

Tout au plus peut-on admettre que le propranolol mérite d'être essayé, sous surveillance, dans les cas où le choc est contre-indiqué et lorsque la digitaline n'a pas permis de ralentir la fréquence. L'échec éventuel du produit en vue d'une régularisation ne fait que retarder le choc électrique s'il n'a pas été pratiqué sans jamais le contre-indiquer. D'ailleurs, le propranolol a pu être utilisé en préparation au choc par certains auteurs.

3°) Préparation au Choc Electrique Externe :

En effet l'action du propranolol et le ralentissement de fréquence en particulier ne paraît pas préjudiciable aux effets attendus de la régularisation électrique.

Deux malades seulement (obs. 8 et 31) ont pu bénéficier du propranolol avant le choc dans notre série. Nous pouvons simplement signaler ici les remarques faites par certains auteurs (58) Le propranolol semblerait être intéressant d'autant plus que l'indication de la digitaline avant le choc est actuellement discutée. Il convient toutefois de ne pas l'associer au propranolol dans la préparation au choc sous peine de voir parfois se majorer l'effet bradycardisant de ces drogues au décours de la régularisation.

4°) Maintien du Rythme Sinusal :

Chez 5 malades en fibrillation ou flutter auriculaire régularisés par le propranolol (obs. 2, 13 et 16), par le choc électrique (obs. 8) et spontanément (obs. 24) nous avons utilisé le propranolol de façon systématique ou parce que la quinidine n'avait pas empêché les récidives (obs. 8).

Nous enregistrons 2 rechutes en fibrillation auriculaire après 2 mois (obs. 24) et 9 mois (obs. 13) de traitement.

Les trois malades restants se maintiennent actuellement en rythme sinusal depuis 15 mois 1/2 (obs. 16), 18 mois (obs. 8), et 19 mois (obs. 2). Les reculs thérapeutiques sont parmi les plus longs enregistrés dans la littérature.

Nous avons trop peu de cas pour que nous puissions conclure et jusqu'à preuve du contraire il n'est pas question de remplacer systématiquement la quinidine, qui a fait les preuves de son efficacité, par le propranolol. Tout au plus peut-on admettre que le traitement par le propranolol peut remplacer la quinidine lorsque celle-ci s'avère inefficace et n'évite pas les rechutes, (obs. 8 par exemple). Cette indication du propranolol nous semble justifiée malgré les résultats négatifs publiés dans la littérature et l'avis défavorable de certains auteurs (52 et 58).

Tachycardie Sinusale :

L'essai clinique du propranolol vient confirmer l'avis général : la tachycardie sinusale constitue une excellente indication du produit. Sur les 87 malades traités dans notre revue de publications, le propranolol enregistre 87 succès, ce qui souligne, ici encore, la constance remarquable de l'effet chronotrope négatif. Nous avons traité avec succès 3 tachycardies sinusales survenues sur des cardiopathies organiques : R.M. associé à une hyperthyroïdie (obs. 1) cardiopathie artérielle (obs. 10) et C.M.O. suspectée (obs. 23). Nous n'avons pas soumis les tachycardies sinusales d'origine neuro-végétative au traitement par le propranolol qui ne se justifie pas là où les sédatifs suffisent.

Dans notre courte série où 3 succès thérapeutiques sont recueillis, deux cas sont intéressants (obs. 1 et 23). Dans ceux-ci la tachycardie sinusale à 110-120/mn. s'était révélée résistante aux digitaliques. Sous propranolol, la fréquence est rapidement stabilisée à un taux normal 70-80/mn. Chez la première malade (obs. 1) la tachycardie n'avait jamais pu être influencée auparavant par le traitement digitalique car l'hyperthyroïdie, qui en était le facteur essentiel, n'avait pas pu être corrigée, les explorations à l'I¹³¹ n'étant pas encore pratiquées. Le résultat obtenu par le propranolol en est d'autant plus satisfaisant.

Ces observations mettent en lumière l'activité bradycardisante remarquable du propranolol et l'intérêt thérapeutique particulier de cet effet par inhibition des récepteurs β lorsque les indications cliniques le justifient. Si la tachycardie sinusale essentielle est une indication facile du produit, il est plus intéressant pour le clinicien de connaître son utilité dans les tachycardies résistantes aux digitaliques et celles de la maladie de Basedow, réfractaires aux traitements, où le propranolol semble-t-il a un effet non négligeable.

Tachycardie Supra-Ventriculaire :

L'intérêt du propranolol dans le traitement des crises paroxystiques est bien établi, l'arrêt du trouble avec restauration du rythme sinusal est fréquemment réalisé. L'unique malade traitée à ce titre dans notre série (obs. 9) apporte une observation supplémentaire.

Quatre cas de maladie de Bouveret ont été traités à titre préventif par le propranolol : 40 à 60 mg/j. La fréquence de survenue des crises était suffisante, et dans 3 cas (obs. 25, 27 et 29), existait une cardiopathie artérielle.

Les reculs thérapeutiques chez ces 4 malades témoignent de l'efficacité et de la bonne tolérance du produit à long terme.

- obs. 12 (crises fréquentes devenues rebelles aux digitaliques)
on constate la survenue de 3 crises de brève durée seulement en 17 mois de traitement.
- obs. 25 (crises associées à un syndrome de W.P.W.)
aucune crise nouvelle en 12 mois.
- obs. 27 (crises fréquentes rebelles aux digitaliques)
Trois crises survinrent sur une période de 11 mois lorsque la posologie fut diminuée de 60 à 40 mg.
- obs. 29 (crises fréquentes résistant aux digitaliques)
aucune crise nouvelle en 8 mois.

Les résultats sont donc favorables sur des périodes de longue durée dans la maladie de Bouveret. Les crises ne sont certes pas toujours abolies mais le fait d'arriver à en réduire la fréquence de façon notable ainsi que leur traduction clinique, est déjà un résultat de valeur.

Le propranolol semble donc avoir des perspectives d'avenir intéressantes dans la mesure où les différentes médications instaurées ont échoué. L'abolition totale ou la réduction notable de la fréquence et de l'incidence des crises, qui deviennent moins prolongées et moins intenses, est un bon résultat à l'actif du produit. La prévention et le traitement des crises de tachycardie supra-ventriculaire nous paraît constituer l'une de ses indications majeures.

Extra Systolie Ventriculaire :

Nous n'avons pas cru devoir utiliser le propranolol dans les cas d'E.S. bénignes. Dans le cadre de cette étude nous avons essayé le propranolol dans 5 cas d'E.S. Ventriculaires survenant sur des cardiopathies organiques en général graves. Aucun de ces malades ne présentait d'imprégnation digitalique.

Nous avons eu trois échecs sur nos cinq cas mais cela tient au fait que nous avons réservé le produit à ces formes graves.

Par contre, si l'extra systolie n'est pas toujours influencée on a pu remarquer une amélioration des troubles subjectifs chez 2 malades (obs. 7 et 22) comme l'avait déjà fait un auteur (47) encore que cette constatation soit discutable car il aurait fallu une épreuve placebo dans ces cas pour faire la part du retentissement subjectif du trouble.

Malgré ces réserves le propranolol mérite d'être essayé dans des cas d'E.S.V. graves. Nous avons deux cas intéressants (obs. 7 et 30) et l'un d'eux (obs. 30) est particulièrement démonstratif : le propranolol a permis d'abolir les crises extra-systoliques récidivantes (forme de passage entre E.S.V. et T.V.) alors que les autres antiarythmiques n'avaient pu prévenir les rechutes, de plus le propranolol maintient le rythme sinusal restauré de façon stable depuis 6 mois.

Tachycardie Ventriculaire :

Etant donné que le choc électrique externe est le traitement le plus efficace nous n'avons pas cru devoir utiliser systématiquement le propranolol, de ce fait nous n'avons qu'un seul cas traité par voie I.V. à un stade ultime (obs. 21).

Malgré la restauration du rythme sinusal il est difficile de conclure puisque le produit a contribué, dans une certaine mesure à l'issue fatale. Peut être aurait-il mieux valu utiliser le propranolol d'emblée à la place des chocs électriques dans ce cas précis.

Nous pouvons donc préconiser l'usage du propranolol à doses prudentes pour les seuls cas résistants à la réduction électrique, car son effet dépresseur myocardique est source de risques non négligeables dans cette indication.

Modalités d'Action en Fonction de la Cardiopathie en Cause et Autres Facteurs.

D'après l'analyse de nos résultats, certains facteurs semblent ne jouer aucun rôle sur les indications du produit.

- l'âge du malade .

L'âge n'a aucune incidence sur l'efficacité du traitement. Nous avons traité des patients de 20 à 82 ans sans remarquer de variations dans les résultats obtenus par tranche d'âge.

- l'ancienneté d'installation du trouble du rythme.

L'ancienneté d'installation du trouble du rythme ne semble pas, en règle générale, influencer les résultats, sauf une réserve concernant la fibrillation auriculaire. Sur les 20 malades en fibrillation, un seul d'entre eux (obs. 26) présentait ce trouble depuis une date mal précisée. Chez tous les autres la F.A. était d'installation récente, ce qui explique peut-être le nombre élevé de résultats positifs enregistrés bien qu'il nous ait été impossible de le vérifier de façon formelle.

Dans la série des T.S.V. par contre, l'ancienneté des crises n'a eu aucune influence sur le traitement, tous les patients présentaient ce trouble depuis plusieurs années, 25 ans chez une malade (obs. 12).

Il en est de même pour certains malades présentant une extra systolie ventriculaire chez qui la date d'apparition du trouble n'est pas récente : elle remonte à plusieurs années chez l'un d'entre eux (obs. 30).

Dans nos séries de malades traités aucun échec du propranolol n'a semblé relever de l'ancienneté d'installation du trouble du rythme.

Le propranolol est une drogue douée d'activité dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. Comme toute thérapeutique nouvelle efficace, ses indications comportent certains risques qu'il ne faut en aucun cas méconnaître ou sous-estimer. En ce sens certains facteurs jouent un rôle plus ou moins important sur ses indications.

- La nature de la cardiopathie .

L'interprétation des résultats en fonction de la cardiopathie sous jacente aux divers troubles du rythme traités dans les différentes indications de notre étude montre :

- pour les cardiopathies valvulaires (6 fois) : 2 bons résultats (restauration du R.S.) et 4 résultats moyens (ralentissement stable de fréquence) ;
- pour les cardiopathies artérielles (21 fois) : 11 bons résultats 6 moyens et 4 échecs ;
- l'influence d'une hyperthyroïdie (2 fois) : 2 bons résultats ;
- cardiopathies essentielles (7 fois) : 5 bons résultats, 1 résultat moyen et un échec ;
- les étiologies diverses (C.M.O., coarctation aortique, C.P.C.) enregistrent des bons résultats 4 fois et 1 résultat moyen.

Il semblerait à première vue, que la présence d'une cardiopathie valvulaire soit moins favorable à l'action du produit si l'on confronte les résultats obtenus avec ceux relevés pour les cardiopathies artérielles.

En fait, la disproportion du nombre entre les deux étiologies, et surtout le trouble du rythme traité : flutter et fibrillation auriculaire en majorité pour les cardiopathies valvulaires, indications réputées " difficiles " du propranolol, nous permettent d'affirmer que l'étiologie valvulaire ne constitue pas un barrage à l'indication du produit et que son efficacité moins brillante résulte principalement des difficultés que l'on rencontre de façon habituelle dans le traitement de la fibrillation auriculaire. On s'aperçoit d'autre part, que, pour les cardiopathies artérielles, le nombre de bons résultats équilibre le nombre d'échecs et de résultats moyens.

Notre étude est évidemment trop restreinte pour permettre une enquête statistique, mais il semblerait que l'existence d'une cardiopathie valvulaire ou ischémique (comportant une atteinte myocardique prononcée) soit d'une part un facteur de risque, et d'autre part un facteur de moindre efficacité du propranolol dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

- L'existence d'une insuffisance cardiaque.

L'existence d'un état d'insuffisance cardiaque influence en effet, directement l'indication du propranolol. Le tableau suivant permet de se rendre compte de l'incidence du traitement chez les malades ayant présenté une I.C. au début du trouble rythmique (9 malades au total). La digitalisation a été instaurée 6 fois, puis arrêtée après correction de la décompensation : 3 fois (obs. 2, 18 et 1), ou alors poursuivie en association avec le propranolol : 3 fois (obs. 14, 24 et 23). La nomenclature suivante a été adoptée pour décrire les résultats :

- Bon : restauration du R.S. ;
- Moyen : ralentissement de fréquence.

Cas en I.C. au début	2 C. Artérielle	5 C.P.C.	13 RM + RA	6 C. Artérielle	14 RM + IM	18 RM + IM	24 C. Essentielle	1 RM + Hy- perthyroï.	23 C.M.O.
Digitalisation	Oui (début)	Non	Non	Non	Oui	Oui (début)	Oui	Oui (début)	Oui
Doses d'attaque du Propranolol	120 mg	80 mg	120 mg	120 mg	80 mg	80 mg	120 mg	60 mg	60 mg
Résultats	Bon	Moyen	Bon	Moyen	Moyen	Moyen	Moyen	Bon	Bon
Effets secondaires	Brady- cardie	Troubles digestifs	Brady- cardie	TA ✓	Brady- cardie	✓ TA mal tolérée	Crises → I.C.	0	maaises au début

Il semble qu'en début de traitement aucun trouble sérieux ne soit apparu chez ces malades, les digitaliques ayant été associés ou non. Ultérieurement, deux malades (obs. 24 et 23) ont présenté des troubles cardio-vasculaires qui ont été attribués à l'évolutivité de la maladie elle-même et non directement au propranolol.

- obs. 24 (cardiopathie essentielle avec une composante neuro-végétative très importante). Le propranolol se révèle inefficace dans la prévention des crises de tachyarythmie entraînant un état de défaillance cardiaque qui se corrige par le traitement digitalique classique.
- obs. 23 (C.M.O. suspectée). Au début du traitement des malaises suivent les prises de propranolol même à doses très modérées. C'est au huitième jour qu'apparaît la défaillance cardio-vasculaire terminale que rien ne laissait prévoir une telle évolution, le malade étant correctement digitalisé par ailleurs.

Dans les cas cités, aucune aggravation de la décompensation cardiaque n'est apparue au début du traitement par le propranolol.

Une attention spéciale doit être apportée aux cas de cardiopathies valvulaires, traités par le propranolol, qui présentaient un état d'insuffisance cardiaque au début du trouble du rythme.

Sur les 4 cas (obs. 13, 14, 18 et 1) l'association des digitaliques chez 3 d'entre eux a peut-être prévenu l'accentuation de la défaillance cardiaque mais ce n'est pas certain. Chez une malade (obs. 13), par contre, le propranolol à doses déjà importantes : 120mg par jour, sans l'appoint des digitaliques, ne provoque aucune intolérance malgré la présence d'une cardiopathie valvulaire (RM + RA). Si l'expérience n'est pas à renouveler, ce cas illustre l'opinion de BATH (45), à savoir que dans la mesure où l'on a de fortes raisons de penser que le trouble du rythme entretient la décompensation cardiaque, la prescription du propranolol n'entraîne pas nécessairement une aggravation s'il corrige le trouble rythmique.

Chez nos malades en début de décompensation cardiaque, l'administration du propranolol n'a pas entraîné d'aggravation, ni chez les valvulaires, ni parmi les autres cardiopathies. L'existence d'une insuffisance cardiaque passée ou présente n'a pas semblé modifier l'efficacité du traitement et ne constitue donc pas une contre-indication absolue du propranolol. Pour notre part, et par mesure de prudence dans ces cas précis, nous préférons différer son administration tant que l'I.C. n'est pas corrigée, puis ne prescrire le propranolol que sous couvert d'une digitalisation associée.

Il est utile de rappeler que les accidents thérapeutiques, notamment dans les cas de cardiopathies graves valvulaires ou ischémiques en état de décompensation, sont le fait des fortes posologies et surtout de l'administration parentérale. Aussi est-il préférable, à notre avis, de s'abstenir de la voie injectable qui sera réservée en tout état de cause aux cas les plus graves résistants aux autres traitements. L'effet du propranolol est trop brutal pour ne pas conduire à des accidents si l'on n'est pas suffisamment averti de ses effets dépresseurs. Selon l'opinion générale, il faut pratiquer l'injection à doses minimales, 1 mg par exemple, lentement et sous couvert des digitaliques. Il faut se souvenir que seule l'isoprénaline, dans certains cas, peut venir à bout d'un blocage trop poussé des récepteurs β .

Effets secondaires :

Les essais cliniques que nous avons effectués avec l'administration orale de propranolol ont su mettre en évidence les intolérances dues au produit. Nous insisterons encore sur leurs incidences cardiovasculaires.

Dans notre étude portant sur le traitement de 31 troubles du rythme, nous avons enregistré, 10 fois, la survenue d'une bradycardie entre 45 et 55/mn. Cet effet n'eût pas de conséquence chez nos malades.

Nous ne sommes pas en accord complet avec certains auteurs (56 et 57) au sujet des effets tensionnels du produit. Nous enregistrons, pour notre part, 8 cas de baisse tensionnelle bien tolérée et 2 cas d'hypotension ayant entraîné des troubles cliniques. Pourtant, les posologies orales que nous avons employées sont dans les normes habituellement admises.

Il convient donc de se méfier d'effets cardio-vasculaires qui peuvent parfois dépasser le but recherché. Une surveillance attentive permettra de corriger à temps une bradycardie trop marquée par l'atropine, afin de juguler l'hypertonie vagale en cause, ou une baisse tensionnelle modérée par les analeptiques cardio-vasculaires classiques.

Sur les 4 décès que nous avons enregistrés dans les suites du traitement, un seul (obs. 21) , malgré l'extrême gravité du cas, a été probablement favorisé par le propranolol . Le rôle du produit, utilisé dans ce cas sous sa forme injectable n'est toutefois pas exclusif. L'injection d'ajmaline avant celle de propranolol a sûrement abouti à un effet de potentialisation de l'activité dépressive myocardique de ces drogues.

Pour les autres cas, il n'est pas prouvé que le produit ait pu avoir une influence directe. Chez le malade suspect d'être porteur d'une C.M.O. (obs 23) le collapsus cardio-vasculaire terminal est survenu lors d'un traitement à doses très modérées. Chez les 2 autres malades (obs. 11 et 17), le décès est le fait de troubles respiratoires sans aucun signe de défaillance cardio-circulatoire. Ces troubles étaient d'origine traumatique (obs. 11) et neurologique : stade terminal d'une S.E.P. (obs. 17). Chez cette dernière malade, l'hypothèse d'un effet dépresseur vasculaire central du propranolol reste posée.

C O N C L U S I O N S

Ce travail est consacré à l'étude de l'action du propranolol dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

Le propranolol est un inhibiteur spécifique des β récepteurs adrénergiques. Il agit par mécanisme compétitif avec les amines sympathomimétiques. Ses effets cardio-vasculaires sont très importants. Il entraîne un ralentissement de la conduction et un allongement de la période réfractaire et produit ainsi une bradycardie, une action dépressive sur l'excitabilité et la force de contraction myocardique qui provoque une diminution du débit cardiaque. Il possède enfin des effets antiarythmiques propres.

Après un bref rappel de pharmacologie notre étude comprend une revue des indications générales du propranolol en clinique humaine et une revue de la littérature concernant ses effets thérapeutiques dans les troubles du rythme cardiaque.

Nous avons pu personnellement essayer le propranolol chez 31 malades à l'occasion de 34 troubles du rythme cardiaque qui se répartissent de la façon suivante :

- Fibrillation Auriculaire et Flutter : 20 cas dont 4 flutters,
- Tachycardie Sinusale : 3 cas,
- Tachycardie Supra Ventriculaire : 5 cas dont 1 crise paroxysmique,
- Extra Systoles Ventriculaires : 5 cas,
- Tachycardie Ventriculaire : 1 cas.

Nous avons utilisé le propranolol par la voie orale (comprimés sécables dosés à 40 mg) dans tous les cas sauf un seul où l'injection I.V. lente d'une ampoule (dosée à 5 mg) fut pratiquée.

Compte tenu des faits qui peuvent se dégager de l'ensemble de la littérature et de nos propres résultats, qui nécessiteraient un plus long recul et des études plus approfondies, nous pensons que nous pouvons adopter les conclusions suivantes ainsi que les réserves qui ressortent de notre étude.

L'action bradycardisante est l'effet le plus important et le plus constant du propranolol qui se révèle utile dans un très grand nombre de cas : ralentissement des Tachycardies Sinusales et Fibrillations Auriculaires à cadence rapide notamment. En matière de Fibrillation Auriculaire, il permet très souvent de ralentir et de maintenir le ralentissement de fréquence et peut présenter un intérêt dans les cas où les digitaliques sont inefficaces.

Le rôle du produit dans la restauration en rythme sinusal des Fibrillations Auriculaires et Flutters est plus discutable puisque le nombre de cas enregistrés n'est pas significatif statistiquement. La régularisation n'est pas la règle générale, pour notre part nous avons obtenu 7 cas de restauration sur 20 malades traités. Il s'agit ici d'une série trop courte pour permettre de tirer des conclusions certaines. Si le choc électrique reste le traitement de choix dans les conditions actuelles, le propranolol, par contre, mérite d'être essayé dans les cas où le choc s'avère contre indiqué, impossible ou inefficace.

D'autre part, sans insister sur son intérêt éventuel dans la préparation au choc électrique à la place des digitaliques, ce qui nécessiterait une étude plus approfondie, il nous semble que le propranolol est intéressant dans les cas où la quinidine ne peut prévenir les rechutes de fibrillation auriculaire. Utilisé à titre préventif, dans 5 cas, le propranolol nous a donné des résultats favorables 3 fois (sur des périodes dépassant une année) en ce qui concerne le maintien du rythme sinusal après régularisation par le propranolol ou par choc électrique.

Nous n'avons pas cru devoir utiliser ce produit dans les formes bénignes de Tachycardie Sinusale et d'Extra Systolie Ventriculaire, nous l'avons réservé aux troubles survenant sur des cardiopathies organiques et résistants aux autres thérapeutiques. Le propranolol s'est toujours montré efficace sur les Tachycardies Sinusales et notamment dans un cas avec cardiomyopathie où les digitaliques avaient échoué. Il nous a permis également d'améliorer deux cas d'Extra Systolie Ventriculaire mais dans ce domaine nous avons enregistré des échecs.

Le propranolol est efficace dans le traitement de la crise paroxystique de Tachycardie Supra Ventriculaire ainsi que l'a bien montré l'ensemble des publications, pour notre part nous l'avons vérifié dans un cas. Le produit nous semble valable dans la prévention des crises de Tachycardie de Bouveret ainsi que l'ont constaté de nombreux auteurs. Nous avons pu observer ses effets favorables dans 4 cas sur des périodes de longue durée.

Certains auteurs ont publié des observations de crises de Tachycardie Ventriculaire où le produit a eu un certain effet. Dans notre étude nous n'avons pas utilisé le propranolol de façon systématique initialement, ce qui ne se justifie pas étant donné que le choc électrique a fait la preuve de son efficacité. Nous l'avons employé une seule fois, par voie parentérale, alors que le choc s'était révélé inefficace : l'injection a été suivie d'une restauration en rythme sinusal mais le malade devait décéder dans un tableau de défaillance cardio-vasculaire. Malgré la régularisation tardive, dans ce cas d'une extrême gravité, les effets déprimeurs myocardiques de la drogue, potentialisés aussi par l'ajmaline, ont pu peut-être favoriser l'issue fatale.

L'étude des modalités et conditions d'action particulières du propranolol nous a montré que l'existence d'une cardiopathie sévère était probablement un facteur de moindre efficacité de la drogue. D'autre part, la présence d'une insuffisance cardiaque doit entraîner une digitalisation en vue de la corriger avant la prescription du produit auquel les digitaliques pourront être éventuellement associés, ceci afin d'éviter le risque non négligeable d'induire une aggravation de la décompensation.

Les effets secondaires sur le système cardio-vasculaire peuvent être sérieux. Nous avons observé, à titre d'incidents, une baisse tensionnelle 8 fois, et une bradycardie marquée 10 fois. Surtout, nous avons enregistré plusieurs accidents : 2 cas d'hypotension avec troubles cliniques et 2 cas de défaillance cardio-vasculaire suivie du décès du malade, le propranolol n'étant retenu comme facteur favorisant dans un cas seulement. Nous avons employé le propranolol, il est vrai, dans des cas de cardiopathies sévères ce qui rend compte, dans une certaine mesure du nombre élevé des accidents.

Compte tenu des accidents, il paraît difficile d'utiliser d'emblée des doses fortes dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. La prescription du produit se fera dans tous les cas à doses progressives et fractionnées. Il n'existe pas d'accoutumance et le propranolol est efficace, dans les cas favorables, tant que son administration est poursuivie.

S'il est important de ne pas méconnaître les risques et les contre-indications du propranolol, il ne faut pas non plus que ceux-ci en arrivent à masquer totalement ses mérites. La mise au point des agents inhibiteurs des récepteurs β adrénergiques permet de nouvelles perspectives en clinique humaine dont l'étude ne fait que commencer. Le propranolol nous paraît être un produit intéressant en cardiologie et notamment dans le traitement des troubles du rythme cardiaque.

Vu, le 30 Janvier 1968

Le Doyen,

G. MEYNIEL

Vu, le 29 Janvier 1968

Le Président de Thèse,

H. JALLUT

Vu et Permis d'imprimer

N° M 4/68

Le 15 Février 1968

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - LANGLEY J.N. - On the reaction of cells and of nerve - endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscles to nicotine and to curare.
J. Physiol., 33, 374, 1905.
- 2 - DALE H.H. - On some physiological actions of ergot.
J. Physiol 34, 163, 1906.
- 3 - AHLQUIST R.P. - A study of adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol., 153 : 586, 1948.
- 4 - POWELL C.E., SLATER I.H. - Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. and Exper. Therap., 122, 480, 1958.
- 5 - BLACK J.W. - Personal communication.
- 6 - BLACK J.W., STEVENSON J.S. - Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide).
Lancet, 2, 311, 1962.
- 7 - ALCOCK S.J., BOND P.A. - Observations on the toxicity of Alderlin (pronethalol) in laboratory animals.
Proc. Europ. Soc. Study, Drug Toxicity, 4, 30, 1964.
Drug Toxicity, 4, 30, 1964.
- 8 - BLACK J.W., CROWTHER A.F., SHANKS R.G., SMITH L.H., DORNHORST A.C. - A new adrenergic beta-receptor antagonist.
Lancet, 1, 1080, 1964.
- 9 - SHANKS R.G. - The pharmacology of beta sympathetic blockade.
Am. J. Cardiol., 18, 308, 1966.
- 10 - BLACK J.W., DUNCAN W.A.M., SHANKS R.G. - Comparison of some properties of pronethalol and propranolol.
Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy 25, 577, 1965.

- 11 - TUCKER M.J., ALCOCK S.J., BAKER S.B. De C. - Absence of carcinogenic properties of propranolol in mice.
Brit. Med. J., 2, 363, 1965.
- 12 - SOWTON E., HAMER J., - Hemodynamic changes after beta adrenergic blockade.
Am. J. Cardiol., 18, 317, 1966.
- 13 - EPSTEIN S.E., ROBINSON B.F., KAHLER R.L., BRAUNWALD E. Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and sub-maximal exercise in man.
J. Clinical Investigation 44, 1745, 1965.
- 14 - BRICK I., GLOVER W.E., HUTCHISON K.J., RODDIE I.C. - Effects of propranolol on peripheral vessels in man.
Am. J. Cardiol. 18, 329, 1966.
- 15 - EPSTEIN S.E., BRAUNWALD E. - Beta-adrenergic receptor blocking drugs, mechanisms of action and clinical applications.
New England J. Med., 275, 1106 et 1175, 1966.
- 16 - Symposium on beta-adrenergic receptor blockade.
Am. J. Cardiol., 18, 303-487, 1966.
- 17 - MOTTE G., SLAMA R. - Les inhibiteurs des récepteurs bêta - adrénergiques.
Vie Médicale 48, N° 1, 1967.
- 18 - RENNER C., ROUFFY J. - Applications thérapeutiques des agents bêta-bloquants du sympathique.
Presse Médicale 75, 1651, 1967.
- 19 - WAREMBOURG H., BERTRAND M., DELOMEZ M. - Les agents pharmacodynamiques agissant sur les récepteurs adrénergiques, leurs applications en cardiologie.
Lille Médical 12, 77, 1967.
- 20 - HAMER J., GRANDJEAN T., MELENDEZ L., SOWTON E. - Effect of propranolol (Inderal) in angina pectoris.
Brit. M.J., 2, 720, 1964.
- 21 - HAMER J., SOWTON E. - Cardiac output after beta-adrenergic blockade in ischaemic heart disease.
Brit. Heart J., 27, 892, 1965.
- 22 - KEELAN P. - Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina pectoris.
Brit. M.J., 1, 897, 1965.
- 23 - GILLAM P.M.S., PRICHARD B.N.C. - Use of propranolol in angina pectoris.
Brit. M.J., 2, 337, 1965.
- 24 - WOLFSON S., HEINLE R.A., HERMAN M.V., KEMP H.G., SULLIVAN J.M., GORLIN R. - Propranolol and angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 18, 345, 1966.

- 25 - HAMER J., SOWTON E. - Effects of propranolol on exercise tolerance in angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 18, 354, 1966.
- 26 - GRANT R.H.E., KEELAN P., KERNOHAN R.J., LEONARD J.C., NANCEKIEVILL L., SINCLAIR K. - Multicenter trial of propranolol in angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 18, 361, 1966.
- 27 - GILLAM P.M.S., PRICHARD B.N.C. - Propranolol in the therapy of angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 18, 366, 1966.
- 28 - RABKIN R., STABLES D.P., LEVIN N.W., SUZMAN M.M. - The prophylactic value of propranolol in angina pectoris.
Am. J. Cardiol., 18, 370, 1966.
- 29 - MORALES-AGUILERA A., VAUGHAN-WILLIAMS E.M. - Effects on cardiac muscle of receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics.
Brit. J. Pharmacol., 24, 332, 1965.
- 30 - SNOW P.J.D. - Treatment of acute myocardial infarction with propranolol.
Am. J. Cardiol., 18, 458, 1966.
- 31 - Propranolol in acute myocardial infarction ; a multicenter trial.
Lancet, 2, 1435, 1966.
- 32 - PRICHARD B.N.C., GILLAM P.M.S. - Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension.
Brit. M. J. , 2, 725, 1964.
- 33 - GLOVER W.E., HUTCHINSON K.J. - The effect of a beta receptor antagonist (propranolol) on the cardiovascular response to intravenous infusions of noradrenaline in man.
J. Physiol., 177, 59 P, 1965.
- 34 - RICHARDS F.A. - Propranolol in hypertension.
Am. J. Cardiol., 18, 384, 1966.
- 35 - PRICHARDS B.N.C., GILLAM P.M.S. - Propranolol in hypertension.
Am. J. Cardiol., 18, 387, 1966.
- 36 - PATERSON J.W., DOLLERY C.T. - Effect of propranolol in mild hypertension.
Lancet, 2, 1148, 1966.
- 37 - PRICHARD B.N.C. - The treatment of hypertension by beta adrenergic blocking drugs.
Angiologica 3, 318, 1966.
- 38 - PRICHARD B.N.C., ROSS E.J. - Use of propranolol in conjunction with alpha receptor blocking drugs in pheochromocytoma.
Am. J. Cardiol., 18, 394, 1966.

- 39 - CHERIAN G., BROCKINGTON I.F., SHAH P.M., OAKLEY C.M., GOODWIN J.F. - Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
Am. J. Cardiol., 18, 481, 1966.
- 40 - SOULIE P., FORMAN J., DELZANT J.F., STERBA S., VARIN G., GRIMBERG D. - Etude des effets hémodynamiques du propranolol dans les sténoses musculaires du ventricule gauche.
Coeur et Med. Int. 5, 231, 1966.
- 41 - JOHNSTONE H. - Propranolol in anesthesia.
Brit. J. Anaesth., 38, 516, 1966.
- 42 - JAQUENOUD P. - Béta-sympatholytiques : I : Traitement par le propranolol (I.C.I. - 45-520 ou Inderal) de certains troubles du rythme cardiaque liés à l'anesthésie générale. II : Prévention par le propranolol de certains troubles du rythme cardiaque au cours de l'anesthésie par l'halothane.
Annales Anaesth. Fr., 7, 525, 1966.
- 43 - MARSDEN C.D., OWEN D.A.L. - Effect of adrenergic beta blockade on Parkinsonian tremor.
Lancet, 2, 1259, 1965.
- 44 - VAS C.J. - Propranolol in Parkinsonian Tremor.
Lancet 1, 182, 1966.
- 45 - BATH J.C.J.L. - Treatment of cardiac arrhythmias in unanesthetized patients - Role of adrenergic beta receptor blockade.
Am. J. Cardiol., 18, 415, 1966.
- 46 - SZEKELY P., JACKSON F., WYNNE N.A., VOHRA J.K., BATSON G.A., DOW W.I.M. - Clinical observations on the use of propranolol in disorders of cardiac rhythm.
Am. J. Cardiol., 18, 426, 1966.
- 47 - HARRIS A. - Long term treatment of paroxysmal cardiac arrhythmias with propranolol.
Am. J. Cardiol., 18, 431, 1966.
- 48 - SCHAMROTH L. - Immediate effects of intravenous propranolol on various cardiac arrhythmias.
Am. J. Cardiol., 18, 438, 1966.
- 49 - STOCK J.P.P. - Beta adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias.
Am. J. Cardiol. 18, 444, 1966.
- 50 - TURNER J.R.B. - Propranolol in the treatment of digitalis induced and digitalis resistant tachycardias.
Am. J. Cardiol., 18, 450, 1966.
- 51 - HOWITT G., ROWLANDS D. - Propranolol in hyperthyroidism.
Am. J. Cardiol. 18, 484, 1966.
- 52 - BESTERMAN E.M.M., FRIEDLANDER D.H. - Clinical experiences with propranolol.
Postgrad. Med. J., 41, 526, 1965.

- 53 - HARRISON D.C., GRIFFIN J.R., FIENE T.J. - Effects of beta adrenergic blockade with propranolol in patients with atrial arrhythmias.
New England J.M., 19, 410, 1965.
 - 54 - LURIA M.H., ADELSON E.I., MILLER A.J. - Acute and chronic effects of an adrenergic beta receptor blocking agent (propranolol) in treatment of cardiac arrhythmias.
Circulation 34, 767, 1966.
 - 55 - NIELSEN B.L., JØRGENSEN F.S. - Propranolol (Inderal) in cardiac arrhythmias.
Acta Med. Scand., 180, 5, 631, 1966.
 - 56 - FANTINI F., BERNI G., BRAT A. - Alcune osservazioni sulla patogenesi della manifestazioni cardiovascolari dell' ipertiroidismo : l'effeto dei farmaci bloccanti i recettori beta - adrenergici.
Studi Sassaressi 1/2, 194, 1966.
 - 57 - IRONS G.V., GINN W.M., ORGAIN E.S. - Use of a beta-adrenergic receptor blocking agent (propranolol) in the treatment of cardiac arrhythmias.
Am. J. Med., 43, 161, 1967.
 - 58 - FRAÏSSE A., BOUNHOURE J.P., SALVADOR M., MERIEL P. - Action d'un inhibiteur des beta-récepteurs adrénérgiques, le propranolol, dans le traitement des troubles du rythme cardiaque et de l'angor coronarien.
Rev. Med. Toulouse, 3, 193, 1967.
 - 59 - VAUGHAN WILLIAMS E.M. - Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle.
Am. J. Cardiol., 18, 399, 1966.
 - 60 - LUCHESI B.R. - The effects of pronethalol and its dextro-isomer upon experimental cardiac arrhythmias.
J. Pharmacol. And Exper. Therap., 148, 94, 1965.
 - 61 - ROUSE W. - Effects of propranolol and ouabain on the conducting system of the heart in dogs.
Am. J. Cardiol., 18, 406, 1966.
 - 62 - Mc NEILL R.S., INGRAM C.G. - Effect of propranolol on ventilatory function.
Am. J. Cardiol., 18, 473, 1966.
 - 63 - STEPHEN S.A. - Unwanted effects of propranolol.
Am. J. Cardiol., 18, 463, 1966.
-

